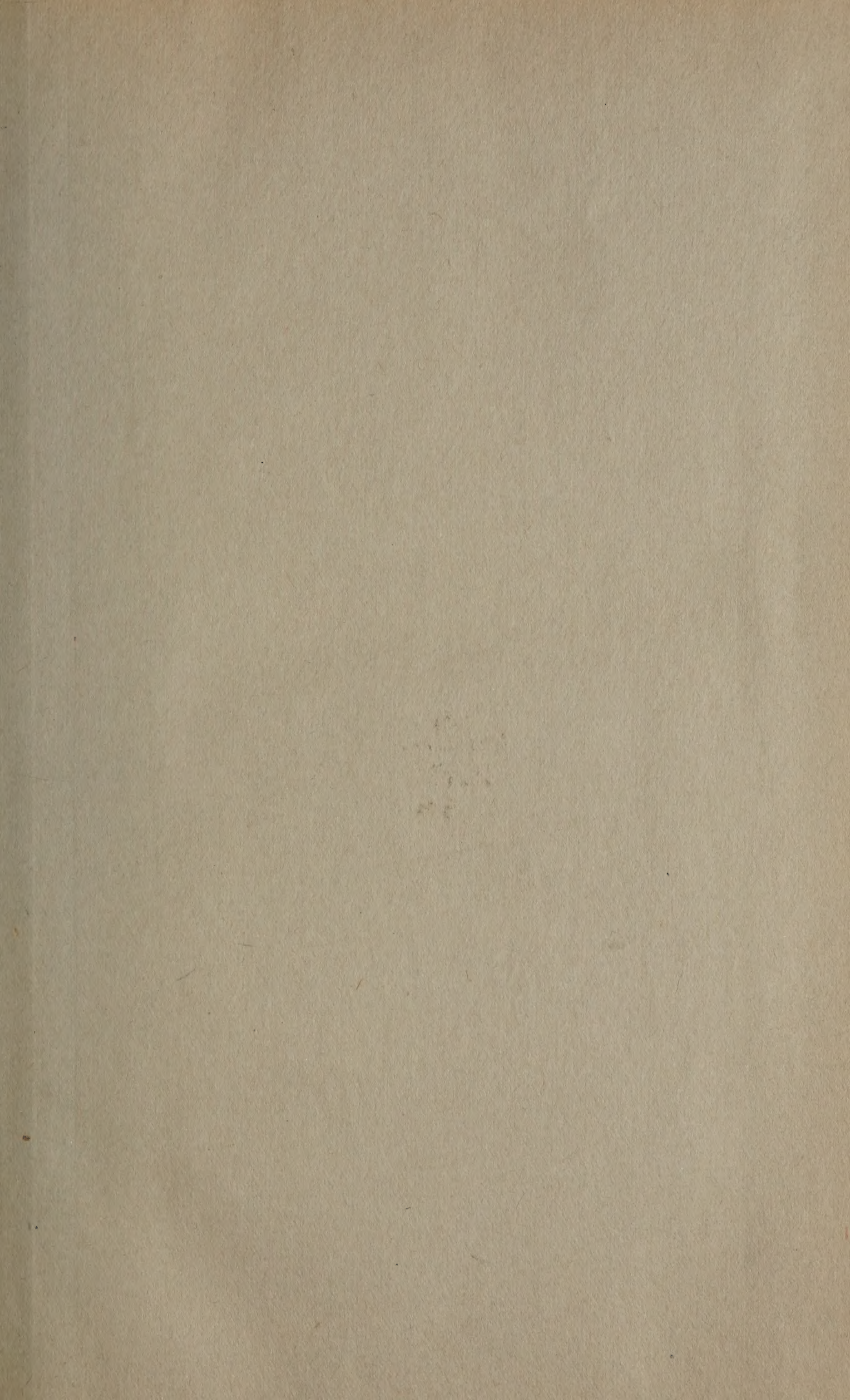
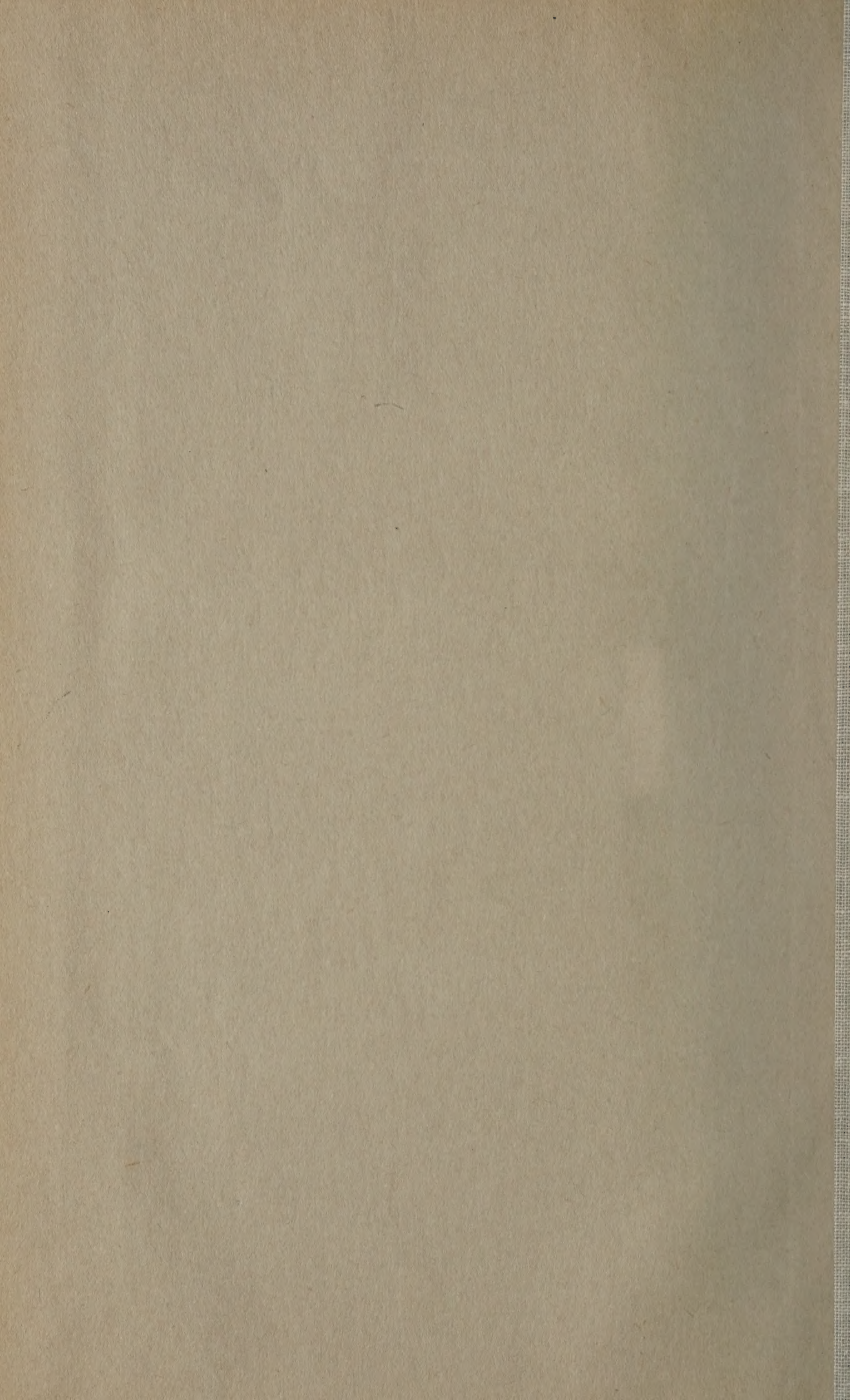
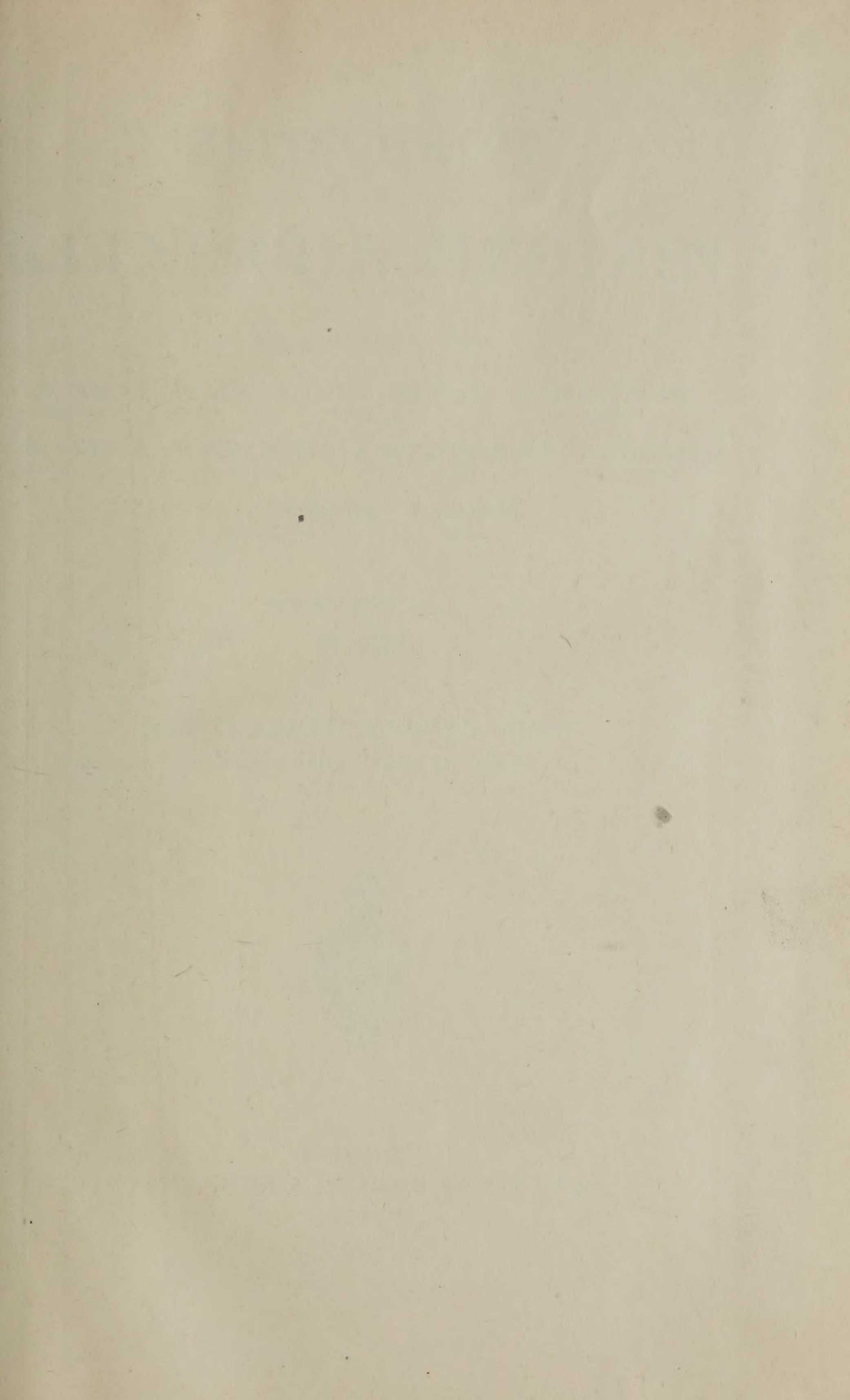










# ZEITSCHRIFT
FÜR
# KLINISCHE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN VON

W. HIS BERLIN · F. KRAUS BERLIN · A. GOLDSCHEIDER BERLIN · G. KLEMPERER BERLIN

B. NAUNYN BADEN-BADEN · A. VON STRÜMPELL LEIPZIG · A. SCHITTENHELM KIEL · R. STÆHELIN BASEL

C. VON NOORDEN FRANKFURT A. M. · N. ORTNER WIEN

REDIGIERT VON

W. HIS

NEUNUNDNEUNZIGSTER BAND

MIT 107 ABBILDUNGEN IM TEXT



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1924

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

# Inhaltsverzeichnis.

Seite

**Bloch, Br.** Ekzem und Diathese. Eine allgemein-pathologische Untersuchung 2

**Loewy, A., und G. Michel.** Ein einfaches gasanalytisches Verfahren zur Bestimmung der venösen Blutkohlensäurespannung beim Menschen. (Mit 1 Textabbildung) . . . . . 15

**Gudzent, F.** Das Harnsäureproblem in der Medizin. (Mit 1 Textabbildung) 20

**Falta, W.** Über neuere diätetische Verfahren beim Diabetes mellitus . . 39

**Staehelin, R., und A. Gigon.** Über den Gaswechsel bei Zwergwuchs, verglichen mit dem von Kindern ähnlicher Größe und ähnlichen Gewichtes 52

— **E. Hagenbach und F. Nager.** Gaswechselversuche an einem strumektomierten Knaben . . . . . 63

**Jungmann, Paul, und H. Bernhardt.** Experimentelle Untersuchungen über die Abhängigkeit der Osmoregulation vom Nervensystem. (Mit 17 Textabbildungen) . . . . . 84

**Kuczynski, Max H., und G. Hauck.** Zur Pathogenese des Lymphogranuloms. I. Mitteilung. (Mit 32 Textabbildungen) . . . . . 102

**Zondek, H., H. Petow und W. Siebert.** Die Bedeutung der Calciumbestimmung im Blute für die Diagnose der Niereninsuffizienz . . . . . 129

— **und T. Reiter.** Über das Wesen der Hormonwirkung. (Experimentelle und klinische Betrachtungen.) (Mit 7 Textabbildungen) . . . . . 139

**Bernhardt, Hermann.** Zur Frage der spezifisch-dynamischen Wirkung der Nahrungszufuhr bei endokrinen Erkrankungen . . . . . 149

**Grassheim, K.** Ergebnisse und Probleme der Zellatmungsforschung in ihrer Beziehung zur Medizin . . . . . 154

**Lueg, Werner.** Ein Beitrag zur experimentellen Veränderung des Tachogramms. (Mit 6 Textabbildungen) . . . . . 176

**Keeser, E.** Adsorption und Arzneimittelverteilung im Organismus. II. Mitteilung. (Mit 1 Textabbildung) . . . . . 186

**Salle, V.** Zur Epidemiologie und Klinik der Ruhr. (Mit 4 Textabbildungen) 195

**Kohler, R., und G. von der Weth.** Die Wirkung der cervicalen Sympathektomie auf die Angina pectoris und die Ausfallserscheinungen nach diesem operativen Eingriff. (Mit 3 Textabbildungen) . . . . . 205

**Schilling, Viktor.** Das Hämogramm in der Poliklinik. I. Biologische Kurven der Leukocytenbewegung als Grundlage der praktischen Bewertung einmaliger Bluntuntersuchungen. (Mit 8 Textabbildungen) . . . . . 232

— **und H. W. Bansi.** Das Verhalten der Exsudatmonocyten zur Oxydasereaktion, ein weiterer Beitrag zur Monocytenfrage . . . . . 248

**Külbs, F.** Zur Symptomatologie des Tabakabusus . . . . . 258

**Frik, Karl, und Rudolf Krüger.** Gilt das Arndt-Schulzsche Gesetz für Röntgenstrahlen? . . . . . 264

**Maase, C.** Über das Auftreten von Skatolfarbstoffen im Harn bei akuter Hämatoporphyrie . . . . . 270

**Simons, A.** Hemiatrophia adiposa der Zunge durch Entwicklungsstörung des Hypoglossuskerns. (Mit 7 Textabbildungen) . . . . . 286

Seite

**Noeggerath, C.** Über die akute infantile Nephropathie nebst Vorbemerkungen zur Art der Harnausscheidungsstörungen in den verschiedenen Stufen des Kindesalters . . . 295

**Worms, Werner.** Die „originäre" geschlechtlich übertragbare Kaninchensyphilis und die „experimentelle" (anthropogene) Kaninchensyphilis . . 313

**Salomon, Alfred.** Über die Senkungsreaktion der roten Blutkörperchen und ihre Beziehung zu den Globulinen des Blutes. (Mit 1 Textabbildung) 329

**Arneth** und **Albacht.** Über das qualitative Verhalten sämtlicher weißer Blutzellenarten (nach Arneth) bei der Pneumonie . . . 337

**Moos, Erwin.** Die Lösung spastischer Zustände unter Einwirkung der Psychotherapie . . . 371

**Kraffczyk, Karl.** Über cholesterinhaltige Pleuraexsudate . . . 391

**Mendel, Ernst.** Die Bluthamsäure als Indicator für die Prüfung der Nierenfunktion . . . 400

**Levy, Margarete.** Über die Bedeutung einiger durch ultraviolettes Licht erzeugter histologischer Veränderungen für die Therapie innerer Krankheiten. (Mit 2 Textabbildungen) . . . 407

**Schober, P.** Die beiden klinischen Grundformen des primärchronischen Gelenkrheumatismus . . . 416

**Kollert, Viktor,** und **Wilhelm Starlinger.** Albuminurie und Bluteiweißbild 426

**Rosenblath.** Ein unter Symptomen schwerster Ruhr verlaufender Fall von Fleischvergiftung . . . 442

**Fischler, Franz,** und **Theodor Paul.** Zur Chemie und Therapeutik der medizinischen Eisenpräparate . . . 447

**Groedel, Fr.,** und **Georg Hubert.** Der Einfluß der kardialen und innersekretorischen Komponente beim Ausfall des Wasserversuchs. (Mit 14 Kurven im Text) . . . 486

**Mosonyi, Johann.** Chemische und physikalisch-chemische Veränderungen im Blute bei experimentellen Nephritiden. (Mit 3 Textabbildungen) . . 500

**Stukowski, J.** Einwirkung der subcutanen, cutanen und percutanen Tuberkulinapplikation auf die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit . . . 506

**Kirihara, Shinichi.** Über die Isohämagglutination beim menschlichen Blute 522

Besprechungen . . . 546

Autorenverzeichnis . . . 549

Prof. v. His.

WILHELM HIS

ZUM 60. GEBURTSTAG

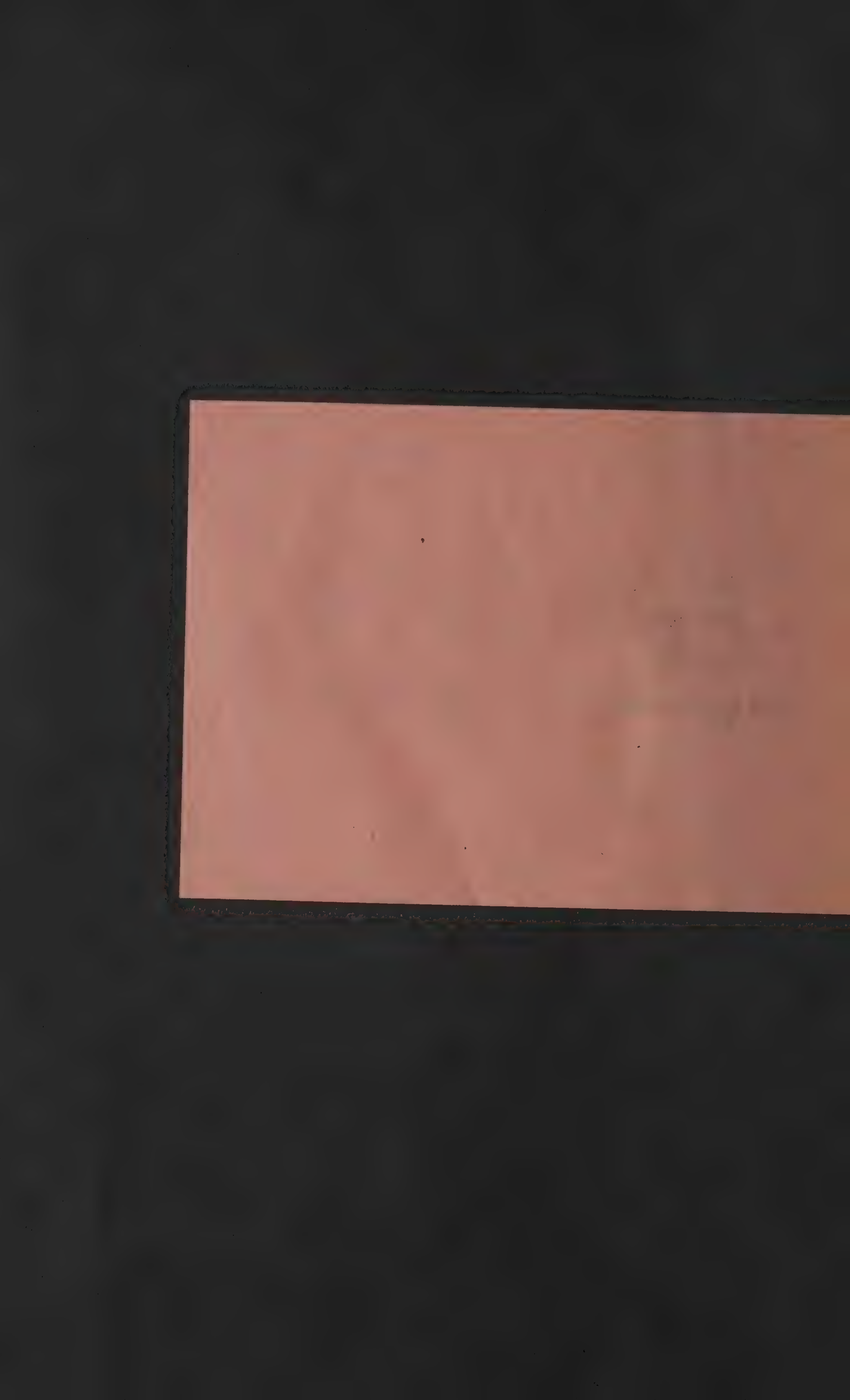
GEWIDMET

VON SEINEN SCHÜLERN



*Band 98, Heft 5/6 der „Zeitschrift für klinische Medizin“ erscheint in etwa 4—6 Wochen.*

**Verlagsbuchhandlung Julius Springer.**



An Deinem Geburtstage kommen, verehrter und lieber Freund, Deine Schüler zu Dir, um Dir von Herzen weitere gute Jahre kraftvollen und gesegneten Wirkens zu wünschen. Ein Lehrer kann keine größere Freude haben, als wenn er sieht, daß diejenigen, die zum Arbeiten anzuleiten er bemüht war, selbständig neue Tatsachen auffinden und Zusammenhänge des Naturgeschehens aufklären. Mit solchen Gaben kommen sie heute zu Dir. Du wirst auf nicht weniges treffen, das Dich an Deinen eigenen Lebensgang erinnern wird. Schon in Deiner Studentenzeit haben Dich Arzneimittellehre und Chemie beschäftigt, als Dein teurer und weitblickender Vater Dich in die Meisterhände *Schmiedebergs* gab. Kreislauffragen erinnern an die Leipziger Zeit, und den jungen Leipziger Privatdozenten ebenso wie den Dresdener Krankenhausdirektor hat wohl kaum eine Frage so beschäftigt, wie die nach den biologischen Verhältnissen der Harnsäure. Nun ist sie für einen Deiner nächsten Schüler zur Lebensfrage geworden. An Basel wird Dich der Diabetes erinnern, an die kräftige und stärkende Göttinger Luft die strenge Erörterung physikalischer Probleme in der Pathologie. Dein Interesse für allgemeine Fragen siehst Du in der Besprechung der Diathesenfrage wiederkehren. Und die Arbeiten über Stoffwechsel erinnern Dich daran, daß Dir ein gütiges Geschick bescherte, in Berlin zusammen mit dem großen Meister der Physiologie des Stoffwechsels zu wirken.

Alle diese Arbeiten werden Dich mit freudigem Stolz erfüllen und Dich stärken, auch in dieser schweren Zeit deutscher Not täglich neu für Wissenschaft und Vaterland zu arbeiten. Sie werden Dir in der schweren Last des Tages helfen, denn sie zeigen Dir, daß und wie Deine Jugend arbeitet. Treue und Zuverlässigkeit gehörten einst zum deutschen Wesen. Wir hatten von ihnen verloren — wer wollte das zu leugnen wagen! Aber sie kehren mit Macht wieder. In Deinem Kreise erweisen Dir das die Arbeiten Deiner jungen Freunde. Es ist die schönste Gabe, die sie Dir bringen können, denn sie schließt in sich den heißen Wunsch und die glühende Hoffnung, daß Dir geschenkt werden möge, noch ein deutsches Vaterland voller Kraft und Reinheit zu erleben.

**L. Krehl.**

---

(Aus der Dermatologischen Klinik in Zürich [Vorsteher: Prof. Dr. *Bloch*].)

# Ekzem und Diathese.

## Eine allgemein-pathologische Untersuchung.

Von

**Br. Bloch.**

Gegenüber der einseitigen Überschätzung der anatomischen Organveränderung und der von der Umwelt stammenden Krankheitserreger, wie sie die Medizin nach *Virchow* und der bakteriologischen Ära beherrscht, macht sich, seit einem Dezennium etwa, in den sämtlichen Zweigen der Heilkunde immer mehr und oft geradezu elementar das Bestreben nach einer mehr zusammenfassenden, synthetischen Betrachtungsweise des pathologischen Geschehens geltend. Dieses Bestreben hat seinen Ursprung ganz offensichtlich in dem oft mehr dunkel geahnten als klar erfaßten Umstand, daß die anatomischen und bakteriologischen Forschungsmethoden gegenüber vielen Krankheitszuständen versagen; sie erweisen sich als einseitig, nicht umfassend genug und unvermögend, die inneren Zusammenhänge, als deren Endresultat und Produkt das manifeste Kranksein auftritt, aufzudecken. Wir verdanken dieser Sachlage, der zweifelsohne die Ergebnisse der modernen Hormonforschungen sehr förderlich waren, u. a. die Wiederaufnahme und Vertiefung des Konstitutionsgedankens und den Versuch einer Wiederbelebung des Diathesenbegriffes. Es ist nicht zu verkennen, daß uns diese Forschungsrichtung, die — seit dem ersten Eintreten von *Martius* — von einer ganzen Reihe namhafter Kliniker und Pathologen aufgenommen worden ist und ihren Niederschlag in monographischen Bearbeitungen gefunden hat, wertvolle Erkenntnisse gezeitigt hat. Aber es wohnen ihr auch gewisse Gefahren inne.

Die alte Krasenlehre, auf die sich die früheren konstitutionspathologischen und diathetischen Theorien aufbauten, ist gefallen, weil sie sich nicht auf reale, wissenschaftlich begründete Tatsachen, sondern nur auf scholastische, philosophisch erscheinende, willkürliche Begriffsdeduktionen stützen konnte und erst der Cellularpathologie gelang es, in Verbindung mit der exakten Physiologie und der Bakterio-

logie, das Fundament der modernen wissenschaftlichen Medizin zu legen. Wenn man die große Literatur, die sich in den letzten Jahren angehäuft hat, kritisch sichtet, so kann man sich jedoch des Eindruckes nicht erwehren, daß auch heute wieder, aus dem Bedürfnis heraus, die Lücken der Erkenntnis zu schließen und ein Ganzes zu bieten, vielfach Schlagworte und sterile Begriffsdefinitionen an die Stelle von exakten wissenschaftlichen Daten getreten sind. Mancher Artikel scheint mehr geschrieben worden zu sein, um der Zeitströmung zu huldigen, als um neue, bedeutsame Erkenntnisse zu vermitteln. Was an dieser modernen Richtung bloße Modesache ist und durch vage Theorien statt durch Tatsachen getragen wird, ist bestimmt, früher oder später wieder unterzugehen, wie die alte Krasenlehre untergegangen ist, als die harten Tatsachen an ihren Phrasenbau anstießen.

Unter den Disziplinen in der Medizin, die in den Diskussionen über die konstitutionellen Faktoren und die Diathesen stets eine große Rolle gespielt haben, steht die *Dermatologie* mit an erster Stelle. Für die alte Humoralpathologie war das etwas Selbstverständliches. Der Begriff eines von außen zugetretenen Faktors als Ursache einer Hauterkrankung war ihr sozusagen fremd. Da die Haut als Hauptausscheidungsorgan für die verderbten Säfte galt, so war es nur natürlich und folgerichtig, die Erkrankungen dieses Organes auf die Berührung mit den humoralen Noxen zurückzuführen und jede Dermatose in Zusammenhang mit inneren Störungen, vor allem mit solchen in der Zusammensetzung und Qualität der Körpersäfte zu bringen. Zu welchen Absurditäten diese Anschauung geführt hat, ist bekannt, und es bedurfte der reformatorischen Arbeit eines *Hebra*, um auch hier der exakten Wissenschaft zum Durchbruch zu verhelfen, indem er nachwies, daß für die Entstehung und den Ablauf einer Dermatose in erster Linie die Veränderungen im Hautorgan selber maßgebend sind. Es ist aber heute keine Frage, daß *Hebra* und viele seiner Nachfolger in der rein lokalisatorischen Betrachtungsweise der Dermatosen weit übers Ziel hinausgeschossen haben. Hat sich doch gezeigt, daß selbst bei den Dermatomykosen — Pityriasis versicolor, Trichophytie, Favus usw. —, für deren Zustandekommen nur die Anwesenheit der pathogenen Erreger in irgendeiner Haut notwendig erscheint, die Konstitution des befallenen Organes und die Reaktionsweise des ganzen Körpers sehr wesentlich mitsprechen.

Keine andere Dermatose ist aber so häufig und intensiv als Paradigma für die Bedeutung allgemein konstitutioneller Faktoren und innerer Störungen ins Feld geführt worden als das *Ekzem*. Diese Hautkrankheit, die häufigste und wichtigste von allen, fehlt in keinem diathetischen Kaleidoskop, vor allem nicht in der verbreitetsten und heute noch lebendigsten Diathese, der arthritischen. Ganze Schulen

betrachten heute noch das Ekzem lediglich oder hauptsächlich als Teilerscheinung von Störungen, die sich im Inneren des Organismus abspielen und messen äußeren oder lediglich in der Haut liegenden Faktoren für das Zustandekommen der Krankheit keine oder nur ganz nebensächliche Bedeutung bei. Demgemäß ist dann auch die Therapie des Ekzems keine lokale, sondern eine allgemeine, hygienisch-diätetische und medikamentöse.

Prüfen wir, worauf sich diese Ansicht stützt, so ist die Ausbeute, trotz der immensen Literatur, recht gering. Es waren und sind heute noch vor allem klinische Erfahrungen, welche als Beweismittel herangezogen werden. Das Vorkommen von Ekzemen bei Kranken, welche an inneren Störungen, besonders solchen des Stoffwechsels leiden oder gelitten haben, oder bei denen in der Aszendenz oder Deszendenz solche beobachtet werden, das Alternieren solcher Störungen mit dem Hautleiden, die gleichsinnige Beeinflussung beider durch die Therapie und ähnliches wird immer wieder aufgeführt. Demgegenüber muß aber betont werden, daß die weitaus überwiegende Zahl der Ekzematösen von solchen Störungen vollkommen frei und, soweit wir das mit den heutigen Methoden feststellen können, überhaupt, abgesehen von ihrem Ekzem, gesund ist. Genau besehen handelt es sich hier also um mehr oder minder vage klinische Eindrücke, deren Interpretation und Bedeutung stark durch aprioristische und theoretische Voraussetzungen beeinflußt ist. Sie könnten nur dann Beweiskraft erlangen, wenn sie mit statistischen Methoden erfaßt oder durch den Nachweis einer für das Ekzem spezifischen oder wenigstens charakteristischen Stoffwechselstörung gestützt wären. Das erstere ist bisher nie versucht worden und würde auch sicher nicht positiv ausfallen. Das letztere ist vielfach, am ernstesten und eingehendsten von *Brocq* und seiner Schule, angestrebt worden, aber stets mit negativem Ergebnis. Wo immer man auch angesetzt hat, bei der Untersuchung des Blutes, bei der Stoffwechselbilanz, beim Magen-Darm-Chemismus, bei den Drüsen mit innerer Sekretion, nirgends haben sich Anhaltspunkte dafür ergeben, daß regelmäßige oder gar obligate Beziehungen zwischen den Ekzemen und Störungen auf einem dieser Gebiete bestehen.

So gelangt man — per exclusionem — dazu, zunächst einmal von der Hypothese des Zusammenhanges des Ekzems mit inneren Störungen und seiner Einbeziehung in eine „Diathese“ abzusehen und sich zu fragen, ob nicht doch die zureichenden Gründe und Bedingungen für die Entstehung eines Ekzems in der Haut selber und in der Haut allein gegeben sind? Und hier ist es wieder die klinische Erfahrung, die uns den weiteren Weg weist. Sie lehrt uns nämlich, daß Ekzeme sehr oft entstehen oder doch wenigstens manifest werden, wenn die Hautdecke mit fremden Stoffen in Berührung kommt. Dabei braucht es

sich durchaus nicht um Substanzen zu handeln, die an sich etwa ausgesprochene Reizwirkungen auf lebende Zellen entfalten, wie Säure oder Laugen. Wir wissen im Gegenteil, daß gerade Stoffe, die für die Haut des Gesunden völlig indifferent sind, auf der Haut des Ekzematikers Eruptionen hervorrufen können, die klinisch und histologisch nur als ekzematöse Entzündungen angesehen werden können. Es liegt daher die Vermutung nahe, daß diese besondere Reaktionsfähigkeit der Ekzematikerhaut ein charakteristisches und für die Genese des Ekzems nicht unwichtiges Merkmal darstellt.

Diese Vermutung läßt sich nun einer experimentellen Prüfung unterziehen und diese von uns in großem Umfange vorgenommene Untersuchung hat die Richtigkeit der Voraussetzung, darüber hinaus aber noch eine Anzahl weiterer interessanter Feststellungen, ergeben.

Es wurde bei ca. 1200 Personen, wovon etwas über $^1/_4$ Ekzematiker, die *gesunde* Haut während 24 Stunden mit Substanzen in Berührung gebracht, die der klinischen Erfahrung gemäß als ekzemauslösende Ursachen häufig in Frage kommen, nämlich mit Formol, Terpentin, Chinin, Sublimat, Jodoform, Arnicatinktur, Leukoplast und den Blättern der Primula obconica und daraufhin die Wirkung dieser Applikationen beobachtet. Das Ergebnis dieser Untersuchung ist ein sehr klares und eindeutiges: Es reagierte die — klinisch und anatomisch völlig gesund aussehende — Haut der Ekzematiker in ca. 35% mit einer starken, in 10,8% mit einer schwachen ekzematösen Entzündung, in 54,2% negativ, während die Haut der Nicht-Ekzematiker nur in 5% stark, in 5% schwach und in 90% negativ reagierte. *Es erweist sich demnach die gesunde Haut des Ekzematikers nach diesem Verfahren als etwa 7mal empfindlicher als die Haut des völlig Normalen.* Der Unterschied ist aber wahrscheinlich in Wirklichkeit noch viel größer, wenn wir berücksichtigen, daß von der unendlich großen Zahl der möglichen ekzematogenen Substanzen nur 8 zur Prüfung herangezogen wurden. Ich betone noch, daß es sich bei diesen Reaktionen nicht um irgendwelche banale Entzündungen der Haut, sondern um echte — klinisch und histologisch verifizierte — Ekzeme handelt. Diese bis zu einem gewissen Grade spezifische Überempfindlichkeit der Ekzematikerhaut gegen chemische, an sich indifferente Substanzen, kann natürlich nicht eine für die Genese des Ekzems zufällige oder belanglose Sache sein. Wir müssen vielmehr annehmen, daß ihr in der Entstehung des Ekzems eine wichtige, ja sogar ausschlaggebende Rolle zukommt.

Eine gewisse Schwierigkeit scheint auf den ersten Blick der Umstand hervorzurufen, daß auch völlig gesunde Individuen, die nie an einer Hautkrankheit gelitten haben, in ganz gleicher Weise, wenn auch in einem viel geringeren Prozentsatz, reagieren können. Aber die Schwierigkeit löst sich leicht durch folgende Überlegung: Diese

5% positiv reagierender Gesunder stellen nichts anderes dar als „virtuelle" Ekzematiker. Sie sind bis dahin gesund geblieben, weil sie zufälligerweise noch nicht mit der oder den Substanzen, auf welche ihre Hautzellen eingestellt sind, in Berührung kamen. In Wirklichkeit bilden sie gewissermaßen das Reservoir, aus dem die Ekzematiker hervorgehen. Das ist nicht etwa eine fiktive Annahme, denn es läßt sich jederzeit aus einem solchen gesunden, aber in der angeführten Weise überempfindlichen Menschen durch häufige Applikationen der Substanz, dem chemischen „Antigen", auf das seine Haut speziell reagiert, experimentell ein Ekzematiker machen, und das ist ja schließlich auch der Weg, auf dem wir so oft klinisch den Werdegang eines Ekzems verfolgen können. Es geht ferner aus den Beobachtungen mit Sicherheit hervor, daß eine solche Überempfindlichkeit angeboren, erblich übertragen oder aber erst im Laufe des Lebens akquiriert werden kann. Des ferneren kann sie entweder streng spezifisch sein, sie kann als Gruppenreaktion auftreten oder aber weitgehend unspezifisch sein.

Die Spezifität kann so eng begrenzt sein, daß die Reaktion auf isomere Körper sehr verschieden ausfällt; so reagierte die Haut einer unserer Versuchspersonen sehr lebhaft auf Resorcin, viel schwächer aber auf Brenzkatechin und Hydrochinen. Ja sogar 2 stereoisomere Körper (Beispiel: Chinin und Chinidin) können auf derselben idiosynkrasischen Haut sehr große Unterschiede in der Reaktion auslösen. Anderseits finden wir wieder Häute, die auf zwei, drei oder mehrere unter sich ganz verschiedene Stoffe (z. B. Chinin, Jod und Formol) reagieren usw.

Unsere Untersuchungen haben ergeben, daß von den Normalen, die positiv reagieren, ca. $^1/_4$ unspezifisch, d. h. auf mehr als eine (unter Umständen sogar die Mehrzahl) der Testsubstanzen antworten, also polyvalent sind, während $^3/_4$ sich streng spezifisch, d. h. monovalent verhalten. Bei den Ekzematösen ist das entsprechende Verhältnis 1 : 1, d. h. es reagieren gleich viele spezifisch wie polyvalent. Mit der Entwicklung des klinischen manifesten Ekzems aus der einfachen, latenten Überempfindlichkeit geht also oft eine Verbreiterung, ein Unspezifischwerden der Empfindlichkeitsbasis einher, eine Beobachtung, die sich wiederum mit den Erfahrungen der Praxis vollkommen deckt.

Als Resultat des bisher Mitgeteilten können wir also vorläufig buchen: Für die Erklärung der Ekzemgenese erweist sich die Annahme einer besonderen Stoffwechselstörung oder einer allgemeinen Diathese, überhaupt die Mitbeteiligung anderer Organe oder gar einer besonderen allgemeinen Körperkonstitution als überflüssig. Maßgebend und notwendig ist nur die besondere *Konstitution eines einzelnen Organes, der Haut,* und zwar sehr wahrscheinlich ihres ektodermalen Anteiles. Die besondere Konstitution besteht darin, daß die Zellen dieses Organes chemisch-allergisch sind, d. h. im Kontakt mit einer bestimmten

Substanz oder mit mehreren Substanzen pathologische Veränderungen eingehen, die in der Folge zu den klinischen und histologischen Erscheinungen des Ekzems führen. Wir können das, da es sich um individuelle, evtl. auch familiäre, *qualitative* Abweichungen von der Norm handelt, nach dem Vorschlag von *Jadassohn* als Idiosynkrasie bezeichnen. Es geht daraus ohne weiteres hervor, daß es nicht *eine* äußere Ursache des Ekzems geben kann, sondern daß deren so viele vorhanden sein müssen als verschiedene Überempfindlichkeiten möglich oder realisierbar sind.

*Allgemein pathologisch* betrachtet bietet das Ekzem, soweit wir bis dahin seine Pathogenese verfolgt haben, zweifellos einige interessante Züge dar, die — mutatis mutandis — gewiß auch für manche interne Krankheiten zutreffen mögen, wenn auch hier ihr Nachweis, weil es sich nicht um oberflächlich gelegene und daher der Beobachtung und dem Experiment unmittelbar zugängliche Organe handelt, sich schwieriger gestalten dürfte.

Wir ersehen an diesem Beispiel, wie sehr uns unter gewissen Umständen die rein *morphologische* Betrachtungsweise in der Erkenntnis der Krankheitsbedingungen im Stiche läßt. Die nicht erkrankte Haut des Ekzematikers, die Haut des gesunden Idiosynkrasischen unterscheidet sich morphologisch, auch wenn wir die empfindlichsten histologischen Techniken zu Hilfe nehmen, nicht im geringsten von der Haut eines Nicht-Überempfindlichen. Sie ist anatomisch völlig normal. Nur die *funktionelle Prüfung* vermag die gewaltigen biologischen Unterschiede, die bestehen, aufzudecken und zu zeigen, wo und warum wir es das eine Mal zum Ausbruch einer Krankheit, das andere Mal unter den genau gleichen äußeren Bedingungen nicht zu einer solchen kommt. Es zeigt sich ferner, daß bei dieser Krankheit der äußere Faktor, die ekzematogene Substanz, also das, was wir im gewöhnlichen medizinischen Sprachgebrauch schlechthin als Krankheitsursache bezeichnen, gegenüber der primären Disposition der Haut, ihrer Eigenschaft, idiosynkrasisch zu reagieren, eine sekundäre Rolle spielt. Wenn irgendwo in der Medizin, so ist hier der Vorzug der konditionalen Betrachtungsweise über die grob „ätiologische" einleuchtend. Wenn wir aber die Konditionen gegeneinander werten wollen, so gebührt der erste Platz unzweifelhaft dem konstitutionellen Faktor, der Überempfindlichkeit der Haut. Das geht schon daraus hervor, daß das ganze Krankheitsbild des Ekzems von der Beschaffenheit der ekzematogenen Substanz vollständig unabhängig ist. Ob es sich um ein Metall wie Hg oder Chrom, um einen einfachen organischen Körper wie das Formol, oder um komplizierte wie das Chinin oder Eiweiß handelt, bleibt sich vollkommen gleich. Klinisch wie histologisch verläuft in allen diesen Fällen das Ekzem in derselben stereotypen Weise. Ja es

macht nicht einmal einen großen Unterschied, ob die ekzematogene Substanz von der Außenwelt her oder via Blutweg an die Haut herantritt. *Es ist also nicht die Beschaffenheit der äußeren Ursache für das Wesen und die Entwicklung der Krankheit entscheidend, sondern das Vorhandensein, der Sitz und die Beschaffenheit der überempfindlichen, reizempfänglichen Zellkomplexe.*

Wir können ganz allgemein die Krankheiten, die wir in der Medizin unterscheiden, in 2 große Gruppen einteilen. Die 1. Gruppe umfaßt solche Erkrankungen, deren Eigenart durch die besonderen Qualitäten des zellfremden ätiologischen Agens bedingt und charakterisiert ist. Wir differenzieren diese Krankheiten, zu denen z. B. die Tuberkulose, die Syphilis, die Lepra, überhaupt die Mehrzahl der Infektionskrankheiten und viele Toxikosen gehören, nach dem ätiologischen Prinzip (im alten Sinn). Im Gegensatz dazu spielt für das Wesen des Krankheitsprozesses, seine Differenzierung und seine nosologische Abgrenzung, dieses Prinzip in der 2. Gruppe keine oder nur eine untergeordnete Rolle. Entscheidend ist hier für unsere Auffassung der Sitz und die Reaktionsweise der erkrankten, d. h. reizempfindlichen Zellen und Organe, d. h. das Terrain. Das deckt sich nicht einfach mit dem Begriff der Disposition, die ja auch in der 1. Gruppe notwendig ist, sondern bedeutet, daß hier der pathologische Prozeß nur von der Beschaffenheit des befallenen Zellkomplexes abhängt, während die exogene Komponente lediglich ein qualitativ fast gleichgültiges *auslösendes* Moment bildet. Schon *Brocq* hat in seiner Dermatologie diese beiden Gruppen als ,,entité morbide vraie“ und ,,réaction cutanée“ einander gegenübergestellt. Ein Prototyp der 2. Kategorie ist nun, wie aus den obigen Darlegungen hervorgeht, eben (neben der Urticaria u. a.) das Ekzem. Beispiele ließen sich aber auch aus dem Bereich der inneren Medizin zahlreich anführen.

Soweit uns die bisherigen Überlegungen einen Schluß gestatten, ist für die Pathogenese des Ekzems die Berücksichtigung eines allgemein-konstitutionellen Faktors, überhaupt die hypothetische Annahme eines Geschehens außerhalb der Haut überflüssig. Wir kommen mit der nachgewiesenen Existenz einer besonderen individuellen Idiosynkrasie eines einzelnen Organes aus, können allerdings die Wichtigkeit dieser Organkonstitution für die Genese der Krankheit nicht leicht zu hoch einschätzen. In diesem Sinne können wir sehr wohl von einer Ekzemkonstitution sprechen, müssen uns aber dabei bewußt bleiben, daß es sich dabei nicht um allgemein konstitutionelle Faktoren, sondern, was als erster *Jadassohn* betont hat, um die Konstitution der Haut allein handelt sowie daß keine anatomische, sondern eine funktionelle individuelle Aberration des Zellchemismus vorliegt.

Dieser Auffassung gegenüber erscheint nun aber doch die Frage

berechtigt, ob die alte und noch heute mit so viel Nachdruck verfochtene Lehre von der Beteiligung des extracutanen Organismus und die klinischen Beobachtungen, die ihr zugrunde liegen, ganz aus der Luft gegriffen und als irrtümlich zu verwerfen sind. Wir könnten uns, zunächst ganz a priori, sehr wohl vorstellen, daß die ekzemauslösenden Substanzen, die in den oben erwähnten, experimentellen Versuchen und ganz gewiß auch in der großen Mehrzahl der spontanen Ekzemfälle, aus der Außenwelt herkommen und von außen her mit der Haut in Kontakt treten, unter Umständen auch dem intermediären Stoffwechsel oder Nahrungsbestandteilen entstammen, und von innen mit dem Säftestrom an die Hautzellen herangebracht werden. Es ist gar nicht einzusehen, weshalb nicht auch auf diesem Wege ein Ekzem sollte zustande kommen können, vorausgesetzt, daß Idiosynkrasien gegen solche Substanzen existieren.

Eine solche Annahme hat zur Voraussetzung, daß überhaupt die Entstehung eines Ekzems auf dem Blutwege möglich und nachgewiesen ist. Bei der großen Bedeutung, welche der Existenz eines solchen *endogenen Ekzems* in der ganzen dermatologischen Diathesenlehre seit alters her und noch heute eingeräumt ist, sollte man glauben, daß dieser Nachweis längst erbracht ist. Dem ist aber merkwürdigerweise nicht so. Man hat stets mit großer Überzeugung von dem Ekzem aus inneren Ursachen geredet und geschrieben und darauf Theorien und praktische Verhaltungsmaßregeln aufgebaut, sich aber nie die Mühe genommen, exakt, d. h. in diesem Fall experimentell, zu zeigen, daß ein Ekzem überhaupt auf diese Weise zustande kommen kann. Dieser Nachweis ist erst in den letzten Jahren von mir in einer Anzahl von Fällen erbracht worden. Es gelang mir durch die subcutane und intramuskuläre Injektion von Jodverbindungen, von Chinin, von Urotropin usw., bei Individuen, deren Haut sich im Vorversuch bei der cutanen Applikation als überempfindlich gegen die betreffende Substanz herausgestellt hatte, ein typisches, manchmal sehr ausgedehntes Ekzem zu erzeugen.

Als Beleg führe ich hier im Auszug die Krankengeschichte eines *experimentellen hämatogenen Chininekzems* an:

Es handelt sich um eine 41jährige Hausfrau, die vor einigen Jahren während kurzer Zeit an einer Entzündung der Gesichtshaut gelitten hat, die sich an eine Wäsche angeschlossen hatte. Sonst ist sie stets gesund gewesen. Die jetzige Krankheit brach nach einer einmaligen Anwendung eines Chininhaarwassers aus. Zuerst stellte sich Juckreiz auf dem behaarten Kopf und dann ein akutes, vesiculöses Ekzem der oberen und seitlichen Partien des Gesichtes ein.

Die funktionelle Hautprüfung ergab das Vorhandensein einer spezifischen hochgradigen *Chininidiosynkrasie,* indem noch die 24stündige Applikation eines mit einer 1 ‰ Chininlösung getränkten Läppchen ein kräftiges vesiculöses Ekzem hervorrief, während eine zehnfach verdünntere Lösung von einer kaum mehr bemerkbaren entzündlichen Reaktion gefolgt war.

Es wurde dann der Nachweis von Antikörpern im Serum zu führen gesucht und zu diesem Behufe Gemische von 1 ‰ und 1 ‱ Chinin hydrochlor. Lösungen mit Idiosynkrasie- (= Eigen-) Serum und Normalserum intracutan (zu 0,1) injiziert. Man hatte (auf genauere Einzelheiten kann ich hier nicht eingehen) zwar den Eindruck, daß die Wirkung des Chinins durch die Beigabe von Idiosynkrasieserum etwas gesteigert wurde; doch genügt der Ausfall dieser Versuche nicht zu einem sicheren Schluß.

*Subcutane Chinininjektionen* (a. l. Oberarm).

a) 1 mg: deutlich lokale Reaktion (diffuse Rötung 6 : 8 cm), aber keine Allgemeinreaktion.

b) 1cg: vesiculöse Lokalreaktion und daneben (nach ca. 10 Stunden) allgemeiner, am stärksten auf dem behaarten Kopf empfundener Juckreize. Ausbruch eines akuten Ekzems im Gesicht, an der Mammae und am Hals (die beiden letzteren Stellen waren bis dahin nie von Ekzem befallen gewesen). Deutliches Aufflackern der ekzematösen Entzündung, an denen früher cutane Proben gemacht wurden und die inzwischen abgeheilt waren (*Herdreaktion*).

c) 2 cg (a. r. Oberschenkel): Starke Lokal- und Herdreaktion. Das Ekzem an beiden Brüsten breitet sich aus. Auch an den Ellbogen und in der Lendengegend Plaques.

d) 3 cg (l. Oberschenkel): Nach 24 Stunden fast universelles, akutes, papulovesikulöses Ekzem. Ausgesprochene Herdreaktion an sämtlichen Stellen, die früher infolge cutaner Chininapplikationen ekzematös gewesen waren. Die Stellen sind über Nacht nässend, infiltriert, erhaben und hochrot geworden.

Es handelt sich hier also zweifellos um ein experimentell erzeugtes, auf dem Blutwege entstandenes Chininekzem auf Hautstellen, die bis dahin nie krank gewesen waren. *Histologisch* wiesen diese erkrankten Stellen (Probeexcision am Handgelenk) die für Ekzem charakteristischen Veränderungen (Entzündung, Exsudation und Infiltration im Papillarkörper, Spongiosierung und Bläschenbildung in der Epidermis) auf.

Durch solche Versuche ist wenigstens im Experiment prinzipiell die Sache entschieden. Inwiefern aber spontane Ekzeme auf hämatogenem Wege zustande kommen können und welche Rolle dabei Produkte des physiologischen und pathologischen Stoffwechsels spielen, das muß noch untersucht werden. Es ist a priori wahrscheinlich, daß auch Hautidiosynkrasien gegen körpereigene Stoffe vorkommen und unsere neueren Untersuchungen bestätigen das. Sie scheinen allerdings, und das begreift sich aus teleologischen Gründen, wesentlich seltener zu sein als diejenigen gegen körperfremde Substanzen. Auf solche Weise ließen sich die immer wieder rezidivierenden Ekzeme erklären, bei denen auch die sorgfältigste klinische Beobachtung keine äußere Noxe entdeckt. Es wäre aber, meiner Ansicht nach, in solchen Fällen aussichtslos, die ekzematogene Substanz im Blut oder in den Ausscheidungsorganen direkt zu suchen. Es gehört zum Wesen der Idiosynkrasie, daß wir im Einzelfall nie wissen, welches die auslösende Substanz ist sowie daß minimale, chemisch längst nicht mehr nachweisbare Mengen dieser Substanz genügen, um die krankhaften Erscheinungen zum Ausbruch zu bringen. So konnte ich in einem Fall durch die Injektion von 0,01 g Chinin prompt ein fast über die ganze

Hautdecke verbreitetes Ekzem auslösen. Bei den Verdünnungen, die dabei in Frage kommen, eine unbekannte, aus dem intermediären Stoffwechsel stammende Substanz chemisch nachweisen zu wollen, wäre natürlich ein vergebliches Unterfangen.

Eine weitere Korrelation zwischen der ekzematösen Haut und dem übrigen Organismus ist denkbar, wenn wir annehmen, daß die Konstitution der Haut selber nicht einen ein für allemal unveränderlichen Faktor darstellt, sondern durch die Vorgänge im übrigen Organismus beeinflußt werden kann. Das ist, in Analogie der bakteriellen Allergie der Haut, sehr wahrscheinlich und wird auch durch manche Beobachtung nahegelegt. Aber exaktes, verläßliches Material hierüber wäre noch beizubringen.

In den vorstehenden Ausführungen glaube ich die einzelnen Elemente, die bei der Entstehung eines Ekzems in Wirksamkeit treten, gezeigt und damit die Pathogenese des Ekzems, wenigstens bis zu einem gewissen Grade, aus ihrer früheren, nebelhaften Umhüllung durch eine nirgends recht greifbare Diathese befreit zu haben. Völlig rätselhaft bleibt aber noch das eigentliche Wesen und der Mechanismus der idiosynkrasischen ekzematösen Entzündung selber. Wir müssen uns zunächst mit der Tatsache begnügen, daß zwischen den Zellen bestimmter Häute und gewissen, individuell wechselnden, chemischen Stoffen Affinitäten chemischer oder physikalischer Natur bestehen, deren Wechselwirkungen die charakteristischen entzündlichen Veränderungen der Haut, die wir Ekzem nennen, zur Folge haben.

Es fragt sich nun, ob sich diese rätselhafte, idiosynkrasische Wechselwirkung in besser bekannte biologische Vorgänge einreihen und dadurch ihres exzeptionellen Charakters entkleiden läßt. Das dürfte, meiner Ansicht nach, mit großer Wahrscheinlichkeit der Fall sein, und zwar glaube ich, daß die ekzematöse Reaktion in Analogie zu setzen ist mit den aus der Immunitätsbiologie bekannten Antigen-Antikörper-Reaktionen. Für die eigentlichen Arzneidermatosen, die sich, zum Unterschied vom Ekzem, ausschließlich im mesodermalen Anteil der Haut, im Gefäßbindegewebsapparat abspielen sowie bei der Urticaria, ist diese Auffassung in neuerer Zeit, nachdem schon viel früher *Jadassohn* auf diese Verhältnisse aufmerksam gemacht hatte, in erster Linie von *Wolf-Eisner* und *Bruck* vertreten worden. In der Lehre vom Ekzem konnte dieses Prinzip so lange keinen Fuß fassen, als die Anaphylaxietheorie an der eiweißartigen Natur der Antigene und dem humoralen Ablauf der Reaktionsvorgänge als an einem starren Dogma festhielt. Wie *Doerr* vor kurzem in seiner ausgezeichneten und umfassenden Abhandlung über das Anaphylaxieproblem dargelegt hat, ist das aber nicht mehr der Fall. Das Wesentliche und Primäre im anaphylaktischen Reaktionsprozeß sind nicht die humoralen, sondern

die cellulären Vorgänge. Damit fällt auch das Postulat der passiven Übertragbarkeit der Überempfindlichkeit, das sich weder beim Arzneiexanthem noch beim Ekzem je mit Sicherheit hat verwirklichen lassen, und ebensowenig läßt sich die Scheidung in eiweißartige und nichteiweißartige Antigene mehr strikte durchführen, was ja auch aus allgemein biologischen Gründen viel plausibler erscheint.

Die Momente, welche für die anaphylaxie-ähnliche Natur der Ekzem-Idiosynkrasie sprechen, kann ich hier nur kurz andeuten. Aus den klinischen Erfahrungen und ganz besonders aus unseren experimentellen Beobachtungen haben sich eine ganze Reihe von Anhaltspunkten für eine solche Auffassung ergeben. Wir finden unter anderem eine Verkürzung der Inkubation und einen viel rascheren Anstieg der Entzündungskurve bei wiederholter Applikation derselben (nichteiweißartigen) Substanzen sowie oft eine sehr ausgesprochene Herdreaktion, d. h. Wiederaufflammen früherer, anscheinend vollständig abgeheilter cutaner Entzündungsherde nach erneuter cutaner oder subcutaner Antigenzufuhr, also Vorgänge, wie sie seit den Untersuchungen von *Pirquet* für die Allergie als klassisch gelten. Alle diese Erscheinungen traten besonders deutlich bei dem experimentellen Primula-Ekzem zutage.

Eine weitere Stütze für diese Anschauung sehe ich in den *Beziehungen des Ekzems zum Asthma und zum Heufieber.* Auf diese Beziehungen ist schon mehrfach, ganz besonders in der neueren amerikanischen und französischen Literatur, hingewiesen worden. Aber es fehlt noch vollkommen an einer vollständigen systematischen Durcharbeitung dieser ganzen Frage, wie sie nur der Internist in der Lage wäre, auszuführen. Ohne mich hier näher auf die Pathogenese dieser Krankheitszustände, die ja gewiß ihrer endgültigen Klärung noch harren, einzulassen, möchte ich nur bemerken, daß sehr vieles und wie mir scheint, Entscheidendes dafür spricht, daß auch Asthma und Heufieber als anaphylaktoide Prozesse aufzufassen sind. Auffällig ist, wie mir auch mein eigenes Krankheitsmaterial bestätigt, schon das häufige Konkomitieren und Alternieren von Asthma und Heufieber einerseits und Ekzem oder Urticaria andererseits bei ein und demselben Individuum (und auch bei verschiedenen Personen derselben Familie). Allen diesen Krankheitstypen ist ferner der merkwürdige Umstand gemeinsam, daß die Beschaffenheit des Antigens, d. h. des exogenen ätiologischen Faktors, keinen Einfluß auf die Qualität und auf die Art des Krankheitsprozesses hat. Dieser ist vielmehr nur abhängig vom Angriffspunkt der Noxe, d. h. von der Lokalisation der überempfindlichen Zellkomplexe. Ein und dieselbe Substanz kann bei ein und derselben oder bei verschiedenen Personen das eine Mal ein Asthma, das andere Mal Heufiebersymptome oder aber ein Ekzem oder eine

Urticaria, ein Arzneiexanthem oder unter Umständen auch mehrere dieser Krankheiten zugleich hervorrufen, und chemisch ganz differente Stoffe können bei verschiedenen Personen oder auch bei einem Individuum ein und dasselbe Krankheitsbild, das eine Mal ein Asthma, dann wieder ein Ekzem usw. auslösen. *Entscheidend für die klinischen Erscheinungen*, also für die Art der Krankheit, ist nur die Existenz einer Idiosynkrasie und der Ort der antigen-affinen Zellen, nicht aber die Qualität des Antigens.

Als Beispiel für das Gesagte seien 2 eigene Beobachtungen angeführt: In der einen handelt es sich um einen Knaben, der an typischem Pferdeasthma und zugleich an außerordentlich hartnäckigem, immer wieder rezidivierendem Ekzem litt. Die Asthmaanfälle treten prompt ein, wenn der Knabe in die Nähe von Pferden kommt. Die Applikation von Pferdestaub, der durch Striegeln der Tiere gewonnen wurde, auf die gesunde Haut des Knaben erzeugte nach einer mehrtägigen Inkubation ein typisches, auf die Applikationsstelle beschränktes Ekzem.

Bei einem anderen Patienten bestehen seit Jahren schwere Asthmaanfälle sowie ein ausgedehntes, häufig rezidivierendes Ekzem. Nach Heilung des letzteren wird die Haut in der oben angegebenen Weise funktionell geprüft. Es stellt sich heraus, daß eine hochgradige Idiosynkrasie der Haut gegen Chinin und seine Derivate besteht. In diesem Fall erzeugte die subcutane Injektion von 1 cg Chininum hydrochloricum nicht nur ein außerordentlich heftiges und fast universelles Ekzem, sondern auch zu gleicher Zeit einen schweren typischen Asthmaanfall. Der letztere wurde auch durch die Aufträufelung des Chinins auf die Nasenschleimhaut ausgelöst.

Solche Beobachtungen, und sie sind, wenn man ihnen nachgeht, nicht allzu selten, können nicht auf bloßem Zufall beruhen. Sie zeigen uns nicht nur, daß zwischen Ekzem und derartigen asthmatischen Zuständen innige Beziehungen bestehen können, sondern daß diese, klinisch so verschieden aussehenden Krankheitsprozesse auf einem analogen biologischen Mechanismus beruhen. Wir können hier geradezu von einer *anaphylaktischen* oder *idiosynkrasischen Diathese* sprechen, ein Gedanke, der bereits hier und da in der modernen, besonders in der französischen Literatur seinen Ausdruck gefunden hat.

Gegenüber dem alten — arthritischen, lymphatischen und herpetischen — Diathesenbegriff besitzt diese Auffassung den Vorteil, daß sie sich nicht auf vage Eindrücke und nebelhafte Hypothesen, sondern auf Beobachtung und Experiment stützt. Daneben verhehle ich mir nicht, daß auch hier noch des Unaufgeklärten genug vorhanden ist.

Natürlich ist aber diese Auffassung nicht so zu verstehen, als ob die Kombination Ekzem-Asthma (resp. Heufieber usw.) eine reguläre oder auch nur (im Verhältnis zu der Frequenz des Ekzems) sehr häufige

Erscheinung darstelle. Bei der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Ekzematiker manifestieren sich vielmehr die Krankheitserscheinungen, wie schon hervorgehoben, nur an einem Organ, der Haut. (Von Kombinationen mit anderen Organerkrankungen, die an sich ja auch möglich wären, wissen wir nichts Sicheres.) Diese Betrachtung soll nur als Stütze dienen für die Anschauung, die wir auf Grund unserer Experimente über die Pathogenese des Ekzems als Hautkrankheit gewonnen haben. Daß sich schließlich aus den anfänglich idiosynkrasisch-anaphylaktischen Reaktionen im Verlauf immer wiederholter Attacken und infolge immer mangelhafterer Restitution der pathologisch veränderten ein Zustand entwickelt, bei dem physikalisch-kolloidale Strukturveränderungen der Hautzellen die Träger des chronisch-rezidivierenden Ekzems werden, habe ich an anderer Stelle wahrscheinlich zu machen gesucht (vgl. Arch. f. Dermat. u. Syphilis 1922, Kongreßband. Dort auch die Literatur).

(Aus dem Institut für Hochgebirgsphysiologie und Tuberkuloseforschung in Davos.)

# Ein einfaches gasanalytisches Verfahren zur Bestimmung der venösen Blutkohlensäurespannung beim Menschen.

Von
**A. Loewy** und **G. Michel**, Davos.

Mit 1 Textabbildung.

Unter den zur Bestimmung der Gasspannungen im Venenblute des Menschen empfohlenen Verfahren hat das von *Plesch* angegebene (die „Sackmethode") in seiner ursprünglichen Gestalt oder in einer der mehrfach vorgenommenen Änderungen am meisten Eingang gefunden und wird zu klinischen Zwecken fast ausschließlich benutzt[1]).

*Plesch* empfahl es ursprünglich zur Messung der venösen Sauerstoffspannung, später wurde es durch *Sonne* sowie von *Plesch* selbst zur Ermittlung auch der venösen Kohlensäurespannung angewendet. In beiden Fällen handelt es sich darum, die normale Atmung zu ersetzen durch eine 20—25 Sekunden, d. h. etwa die Halbkreislaufzeit dauernde Atmung einer in einem Gummisack abgeschlossenen Gasmasse, die für die Bestimmung der venösen *Sauerstoff*spannung aus Stickstoff, für die der *Kohlensäure* aus 4—5% Kohlensäure enthaltender atmosphärischer oder besser noch sauerstoffreicherer Luft besteht. Dadurch werden die in den Lungenalveolen herrschenden normalen Gasspannungen schnell derart verändert, daß sie den Spannungen des venös in die Lungen eintretenden Blutes nahekommen und ein Ausgleich mit diesen am Schlusse der Atmung eingetreten ist. Bezüglich der Einzelheiten des Vorgehens und der Zuverlässigkeit der Ergebnisse sei auf den Artikel: „Bestimmung des Herzschlagvolumens beim Menschen" in *Abderhaldens* Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. 5, Teil 4, verwiesen.

Dort wird das Verfahren auch kritisch beleuchtet und hervorgehoben, daß für die Bestimmung der venösen Kohlensäurespannung gewisse Bedenken bestehen. Diese liegen darin, daß dadurch, daß der

[1]) Hingewiesen sei auf das vor kurzem veröffentlichte, auf anderen Grundlagen beruhende Verfahren von *Holló* und *Weiss*.

Sackluft von vornherein Kohlensäure zugemischt wird, es durch deren Reiz alsbald zu einer Vertiefung der Atmung und damit Beschleunigung der Blutströmung kommt, was sekundär zu einer Erniedrigung der venösen Kohlensäurespannung unter die bei ruhiger Atmung bestehenden Werte führen kann. Mischt man jedoch der Sackluft keine Kohlensäure bei, so hat man keine Sicherheit dafür, daß am Schlusse des Versuches, also nach 20—25 Sekunden dauernder Atmung, die Sackluft schon die venöse Kohlensäurespannung angenommen hat.

Diese beiden Schwierigkeiten fallen fort, wenn man für die Messung der *Kohlensäure*spannung im Venenblute ganz von der Sackatmung absieht und auf einem anderen einfacheren Wege, der bisher keine Verbreitung gefunden hat, den Ausgleich der Kohlensäurespannung in den Lungenalveolen mit der des venös in die Lungen einströmenden Blutes zu erreichen sucht[1]).

Für die Bestimmung der *Sauerstoff*spannungen wird man auf die Atmung aus dem mit Stickstoff gefüllten Sacke nicht verzichten können, denn diese liegen in den normal atmenden Lungenalveolen so hoch (etwa 100 mm Hg), daß sie in der zulässigen Zeit nicht bis auf die im Venenblut herrschenden (etwa 40 mm Hg) hinabgehen können. Aber die Differenz der *Kohlensäure*spannungen ist weit geringer und es läßt sich berechnen, daß aus diesem Grunde, sowie infolge der weit schnelleren Diffusion der Kohlensäure durch die Lungenwand hindurch, schon wenige Sekunden *bei aufgehobener Atmung* genügen, um zu einem Ausgleich zu kommen. Beträgt doch die normale Differenz der arteriellen und venösen Kohlensäurespannungen in maximo nur 8—10 mm Hg[2]), und verstärkte Atmung vermag die venösen Spannungen so weit zu erniedrigen, daß sie *unter* den bei flacher und langsamer Atmung gefundenen arteriellen Werten liegen. — Zur Gewinnung von Werten für die venösen Kohlensäurespannungen, wie sie dem normalen Ruhezustande zukommen, bedarf es daher gewisser Vorsichtsmaßregeln.

Unter diesen Gesichtspunkten ausgeführte Versuche haben nun ergeben, daß nach einer Atmungsunterbrechung von 15—20 Sekunden die Kohlensäurespannung der Alveolenluft der des venösen Blutes entspricht.

Um möglichst exakt zu verfahren, ließen wir die vorher schon neben der Gasuhr in ruhiger Lage gewesenen Versuchspersonen an der Gasuhr atmen, bis die Atmung mehrere Minuten hindurch auf einen konstanten Mindestwert hinabgegangen war. Zwischen Exspirationsventil und Gasuhr, dicht bei ersterem, zweigte ein Nebenweg ab (vgl. die Ab-

---

[1]) Vgl. dazu *Fridericia* und *Olsen*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **107**, 236. 1912.
[2]) Näheres in: Handb. d. Biochemie, **6**, 106ff. 2. Aufl. 1923.

bildung), der zu einer Reihe von (gewöhnlich 4) 30—50 ccm fassenden Sammelröhren führte, die alle mit *einer* Füllkugel in Verbindung standen, durch deren Hebung sie mit Sperrflüssigkeit gefüllt, durch deren Senkung sie entleert werden konnten. War Gleichmäßigkeit der Atmung für mehrere Minuten nach Angabe der Gasuhr vorhanden, so wurde am Schlusse einer normalen Einatmung auf Aufforderung die Atmung stillgestellt. Nach 15—20 Sekunden erfolgte auf ein zweites

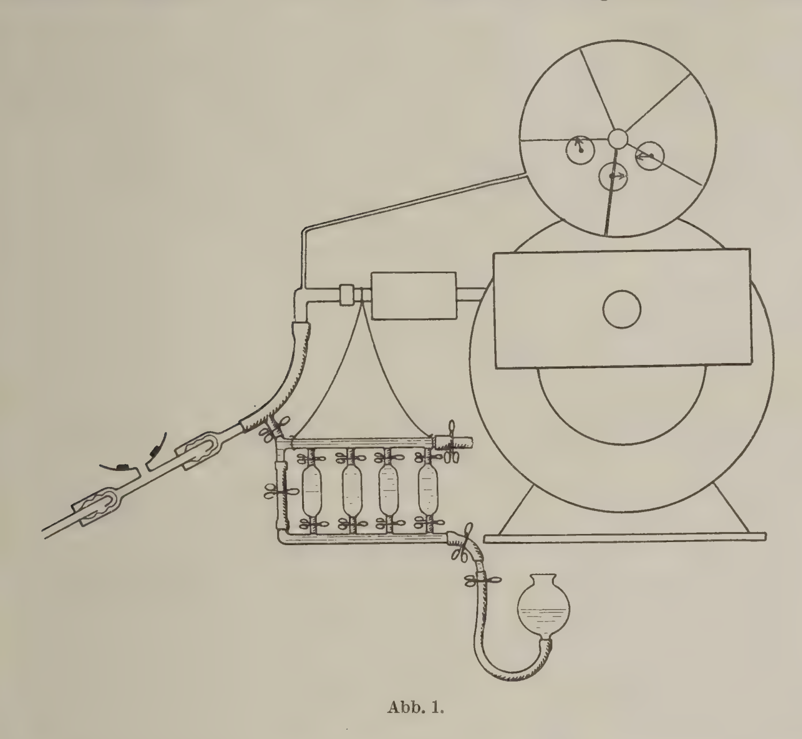


Abb. 1.

Zeichen eine schnelle und kräftige Ausatmung. *Deren erste Anteile* (400—500 ccm!) *wurden noch durch die Gasuhr geleitet.* Dann klemmte der Versuchsleiter mit der linken Hand den Weg zur Gasuhr ab, öffnete mit der rechten die untere Klemme an dem in Betracht kommenden Sammelrohr, an dem die obere Klemme bereits vorher geöffnet war, und ließ bei vorher schon tiefgestellter Füllkugel die letzten Anteile der Ausatmungsluft in dieses eintreten. Die Versuchsperson atmete dann wiederum eine Reihe von Minuten an der Gasuhr, worauf nach eingetretener Atmungskonstanz eine 2. bzw. eine 3. und 4. Probe genommen wurden.

Die Konstanz und die Höhe der Werte mögen folgende Beispiele zeigen:

| Versuchsperson | | Venöse Kohlensäure-spannung mm Hg | Arterielle Kohlensäure-spannung mm Hg | Differenz der art. u. venösen Gasspannungen mm Hg | Atemvolumen vor den Probe-nahmen, nicht reduziert Liter |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. Herr van O. | a | 37,69 | | | 8,000 |
| | b | 36,35 | | | |
| | c | 34,88 | | | |
| | d | 36,15 | | | |
| Mittel | | **36,25** | | | |
| 2. Herr Ps. | a | 36,08 | 26,17 | | 5,8—5,9 |
| | b | 37,07 | 28,47 | | |
| | c | 37,28 | | | |
| | d | 37,60 | | | |
| Mittel | | **37,01** | **27,32** | 9,69 | |
| 3. Herr Dr. M. | a | 34,66 | 25,52 | | 7,2—7,4 |
| | b | 38,71 | 22,31 | | |
| | c | 33,57 | 24,11 | | |
| | d | 32,67 | | | |
| Mittel | | **34,90** | **23,98** | 10,92 | |
| 4. Herr Dr. H. Schr. | a | 38,84 | 34,63 | | |
| | b | 39,25 | 36,69 | | |
| Mittel | | **39,05** | **35,17** | 3,88 | 5,5—6,5 |

Die Konstanz der Werte ist größer, als sie häufig bei der gewöhnlichen Bestimmung der *arteriellen* alveolaren Spannungen nach *Haldane-Priestleys* Prinzip gefunden wird. Die Höhe ist etwas geringer, als für das gewöhnliche Mittel angegeben wird, aber innerhalb der Grenzen, die auch nach den bisherigen Methoden häufig gefunden worden sind. Ursache hierfür ist wohl die Höhenlage von Davos (1550 m mit 630 mm Bar. im Mittel). Es ist ja bekannt, daß der Aufenthalt in der Höhe die Kohlensäurespannungen in den Lungenalveolen herabzusetzen vermag.

Bestimmungen der *arteriellen* Kohlensäurespannungen in den Lungenalveolen ergaben, daß diese in gleicher Weise gegenüber den im Tieflande herabgesetzt waren wie die venösen, so daß die Spannungs*differenzen* hier wie dort die gleichen waren. Bei Person 2 betrugen sie *9,69 mm*, bei Person 3: *10,92 mm*. Im Tieflande werden diese Differenzen auf 8—10 mm angegeben.

Um vergleichbare und zutreffende Werte zu erhalten, muß man auch bei Ermittlung der arteriellen Spannungen für eine der Probenahme vorhergehende normale ruhige Atmung sorgen. Das Verfahren zu ihrer Bestimmung war das gleiche, wie oben geschildert. Nachdem die Ventilationsgröße einige Zeit auf ihren Mindestwert gesunken war, erfolgte mit der gleichen Anordnung, wie oben beschrieben, auf ein am Schlusse einer normalen Ausatmung erfolgendes Zeichen eine tiefe Zusatzausatmung, während der der Versuchsleiter wiederum mit der linken Hand den Schlauch zur Gasuhr zuklemmte, mit der rechten den zum Sammelrohr öffnete.

Die ganze Tätigkeit bei einem Versuche besteht also darin, an der Gasuhr die Minutenvolumina zu beobachten und im geeigneten Moment, sei es unmittelbar am Ende einer ruhigen Ausatmung — zur Ermittlung der arteriellen Blutgasspannungen —, sei es 15—20 Sekunden nach dieser — zur Ermittlung der venösen —, den Weg zur Gasuhr zu schließen, den zum Sammelrohr zu öffnen. Nach Sammlung einer Reihe von Proben werden diese in gewöhnlicher Weise analysiert.

Man kann natürlich das Verfahren noch weiter vereinfachen, allerdings auf Kosten der Genauigkeit, indem man wie bei *Haldane* und *Priestley* die Versuchsperson unter Benutzung von Mundstück und Ventilen in einen langen weiten Schlauch ausatmen läßt, von dem nahe beim Ausatmungsventil ein Nebenweg abgeht, der zu den Sammelröhren führt. Nach genügend langer körperlicher Ruhe und Konstanz der Atemfrequenz entnimmt man, ebenso wie oben angeführt, die Proben. Jedoch kommt viel darauf an, besonders wenn man die gefundenen Gasspannungen zur Berechnung der Blutstromgeschwindigkeit benutzen will, daß die Atemgrößen vor den Probeentnahmen möglichst gleich waren, was nur durch Gasuhrablesungen sich kontrollieren läßt.

So einfach das ganze Verfahren ist, so kann man doch Täuschungen bei der Bestimmung der venösen Spannungen unterliegen. Diese ergeben sich, wenn während des Atemstillstandes unabsichtlich eine Einatmung erfolgt, oder wenn an seinem Schluß bei der Aufforderung zur Ausatmung anstatt dieser zunächst eingeatmet wird. Beides erkennt man am Spiel der Ventile, das also beobachtet werden muß. Einigermaßen intelligente Personen machen selbst durch Zeichen auf falsche Ausführung der Atmung aufmerksam. Um diese Zufälle zu vermeiden, empfiehlt sich, bei weniger anstelligen Personen einige Vorversuche zur Einübung der geforderten Atembewegungen vorzunehmen.

Wie oben erwähnt, kommt es bei den bisherigen Verfahren zur Ermittlung der venösen Blutgasspannungen zu gesteigerter Atmung und damit zu einer Beeinflussung des Blutkreislaufes im Sinne einer Beschleunigung, und infolgedessen zu einer Erniedrigung der Kohlensäurespannungswerte. Bei dem von uns benutzten Vorgehen fällt nun die beschleunigende Wirkung, die die Atmung *an sich* auf den Kreislauf ausübt, fort, und es müßte umgekehrt zu einer Verlangsamung der Blutströmung kommen mit Erhöhung der venösen Spannungen. Die Wirkung *ruhiger* Atmung auf den Kreislauf ist aber gering, und ihre Suspension ändert die venösen Kohlensäurespannungen weniger als forcierte Atmung, so daß der Einwurf, der von diesem Gesichtspunkte aus dem hier vorgeschlagenen Verfahren gemacht werden könnte, geringer wiegt als bei dem bisher benutzten Vorgehen.

Auch das Bedenken, das gegen die Sackmethoden erhoben worden ist, daß die Zusammensetzung der Sackluft infolge ungenügender Durchmischung nicht immer der der Alveolenluft gleich ist, fällt bei unserem Vorgehen fort.

# Das Harnsäureproblem in der Medizin.

Von

**F. Gudzent.**

Mit 1 Textabbildung.

1776 entdeckte *Scheele* die Harnsäure und 1797 wies *Wollaston* in dem Inhalt der Gichtknoten diesen Körper nach. Jene schon ferne Zeit war die Geburtsstunde eines Problems, das in der Folge in gleicher Weise Chemiker und Arzt mit größtem Interesse erfüllte. Der Grund dieses allgemeinen Interesses ist aber nicht lediglich zu suchen in der Beziehung der Harnsäure zur Gicht. Dieser merkwürdige Körper erwies sich als geeignet, dem Chemiker neue allgemeinere Erkenntnisse der Struktur der organischen Körper zu ermitteln — die Arbeiten *Emil Fischers* sind dafür ein Beleg — und den Biologen — ich nenne hier nur *Koßel* — das Tor aufzumachen, um am Geschehen beim Auf- und Abbau des Zellkernes Einblick in die Urgesetze des Werdens und Vergehens der lebenden Substanz zu gewinnen. Dem Arzt gab die Fülle der heranflutenden Erkenntnisse immer neuen Antrieb, nicht nur das Wesen der Gicht durch verfeinerte Beobachtungen am Krankenbett und experimentelle Laboratoriumsforschung zu ergründen, sondern auch Beziehungen der Harnsäure zu sonstigen Erkrankungen aufzudecken. Im heißen Bemühen hat fast jede Ärztegeneration nach einer eigenen Anschauung gerungen, aber kaum hatte sich diese durch Übergang in Lehr- und Handbücher, wenigstens äußerlich, stabilisiert, wurde sie durch neue Arbeiten bekämpft, schließlich verworfen und ersetzt durch Auffassungen, die, wie die Geschichte zeigt, bei der folgenden Generation dem gleichen Schicksal anheimfielen.

So ist auch heute noch die Frage nach der Rolle der Harnsäure im Stoffwechsel ein Problem, um welches heiß gestritten wird. Während aber im letzten Jahrzehnt alle Arbeit darauf gerichtet schien, die vielseitig vertretene Auffassung, daß die Harnsäure die prima causa der Gicht und für manchen für vielerlei andere Krankheiten sei, mit immer neuen Beobachtungen am Krankenbett und Ergebnissen der Laboratoriumsarbeit zu stützen, kämpfen in gegenwärtiger Zeit Meinungen um Anerkennung, die gewissermaßen die Harnsäure entthronen und

ihr als Krankheitsursache nur eine sekundäre Rolle zukommen lassen wollen. Die Grundlage dieser Auffassung, die offenbar in alte Gedankenkreise hineingreift, diese aber doch mit neuem Inhalt erfüllt, ist gegeben durch neue Ergebnisse chemischer, physikalischer und physiologischer Erforschung des Purinstoffwechsels. Diese in Verknüpfung mit ihren bekannten und gesicherten Tatsachen darzustellen, soll die Aufgabe der vorliegenden Arbeit sein.

Die *Chemie* der Harnsäure hat seit *Fischers* genialen Arbeiten keinerlei wesentliche Veränderung erfahren. Dagegen ist in neuerer Zeit durch Arbeiten von *His* und *Paul*[1]), *Gudzent*[2]), *Kohler*[3]) das physikalisch-chemische Verhalten und in jüngster Zeit durch *Heinrich Biltz*[4]) der Charakter dieses Körpers weitgehend geklärt worden. Zum Teil haben sich die Ergebnisse bereits in der Physiologie und Pathologie ausgewirkt, zu einem anderen Teil, das gilt insbesondere von den Arbeiten von *Biltz*, harren sie noch der biologischen Durchdringung.

Bekanntlich ist die *Harnsäure* eine schwache zweibasische Säure*). Es sei hier zum besseren Verständnis des Folgenden ihre chemische Formel wiedergegeben:

```
HN¹—C⁶O
 |    |
OC²   C⁵—NH⁷
 |    ||     \
 |    ||      CO⁸
 |    ||     /
HN³—C⁴—NH⁹
```

2 ihrer 4 an Stickstoffatomen stehenden Wasserstoffatome (Stellung 1, 3, 7, 9) lassen sich durch Metalle ersetzen, wobei das Metall unter einer Art von Enolisierung an den Sauerstoff eines benachbarten Kohlenstoffes tritt. Völlig unbekannt war aber, welche 2 Wasserstoffatome bei der Salzbildung durch Metalle ersetzt werden. Aus der Formel ist das nicht abzuleiten: alle 4 sind durch verschiedenartige Umgebung in verschiedener Weise beeinflußt. *Biltz* hat mit seinen Schülern das alte Problem in der Weise gelöst, daß er einmal die Reaktionsfähigkeit der einzelnen Wasserstoffatome durch Alkylierung prüfte. Hierbei zeigte sich nun, daß das in Stellung 3 befindliche Wasserstoffatom am reaktionsfähigsten von allen H-Atomen der Harnsäure war, ihm folgt in der Wirksamkeit das H-Atom 9 und in größerem Abstande die H-Atome 1 und 7. Eine Bestätigung dieses Befundes brachte die unmittelbare Messung der Wasserstoffionenkonzentration und der Dissoziationskonstante der möglichen Alkyle der Harnsäure. Hierzu boten die Trimethylharnsäuren ein genügendes Material, weil in ihnen ja

*) Ich verstehe hier den Begriff Harnsäure in durchaus chemischem Sinne. Die Unsitte vieler Forscher, Harnsäure und harnsaure Salze unter einen Begriff zu stellen, hat zu vielen Irrtümern Veranlassung gegeben. Sie sollte endlich unterbleiben.

nur *eines* der fraglichen H-Atome vorhanden ist; und zwar in jeder von ihnen ein verschiedenes. Durch Bestimmung der Dissoziationskonstante der 4 Trimethylharnsäuren war somit die Acidität der 4 Harnsäure-Wasserstoffatome festzulegen.

Das Ergebnis war folgendes:

| | | Stellung des H-Atoms | Wasserstoffionenkonzentration $p_H$ | Dissoziationskonstante ($10^{-5}$) |
|---|---|---|---|---|
| 1. 7. 9. | Trimethylharnsäure | 3 | 4,71 | 10 |
| 1. 3. 7. | " " | 9 | 4,97 | 2,9 |
| 3. 7. 9. | " " | 1 | 5,59 | 0,17 |
| 1. 3. 9. | " " | 7 | 5,64 | 0,13 |

Das in Stellung 3 stehende Wasserstoffatom ist am stärksten sauer. Durch seinen Ersatz durch Metalle leiten sich die sauren primären Salze der Harnsäure ab. Ihnen folgt der in 9 stehende Wasserstoff. Durch Ersatz dieser beiden Wasserstoffatome entstehen die neutralen — sekundären — Salze. Viel schwächer sind die H-Atome in Stellung 1 und 7. Ihre Acidität ist etwa gleich; anscheinend ist das in 7 stehende am allerschwächsten. Auch sie können durch Metall ersetzt werden. Wahrscheinlich erfahren sie aber dann, wenn die Wasserstoffatome 3 und 9 durch Metall ersetzt sind, eine weitere Abschwächung, so daß sie jetzt überhaupt keine saure Natur mehr äußern; so wird es verständlich, daß die Harnsäure trotz vierer reaktionsfähiger Wasserstoffatome nur als zweibasische Säure mit ihren vorwiegend sauren Wasserstoffatomen 3 und 9 wirkt.

Ihre Dissoziationskonstante, d. h. ihre Stärke, ist erstmalig von *His* und *Paul* festgelegt. Sie fanden bei 18° den Wert von $15 \times 10^{-5}$. *Biltz* findet in guter Übereinstimmung den Wert von $13 \times 10^{-5}$. Die Harnsäure wäre hiernach etwa 4 mal stärker als die Kohlensäure.

Von brennendem Interesse ist die Bindung der Harnsäure mit anderen Körpern: Salzbildung, kolloidale Form, Säurebindung usw. Treffend bezeichnet *v. Noorden* in seinem Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels das Studium dieser Fragen als eine der wichtigsten Aufgaben der Gichtforschung. In der Tat stehen und fallen viele Gichttheorien mit der endgültigen Entscheidung dieser Frage. Wie ich nun erstmalig habe zeigen können[5]), kreist die Harnsäure im Blut in Salzform, und zwar praktisch nur als *Mononatriumurat*, in jener Form also, in der sie auch in den Tophi abgelagert ist. Ich kam zu diesem Ergebnis einerseits auf Grund der Bestimmung der physikalisch-chemischen Konstanten der Harnsäure und einiger ihrer Salze (Na, Ka, $NH_4$), andererseits durch Dialyseversuche an Serum und Blut bei Gesunden und Kranken, vornehmlich auch Gichtkranken.

Diese Feststellung hat von mancher Seite Widerspruch erfahren. Soweit das geschehen ist, weil sie nicht in die vom betreffenden Autor vertretene Gichttheorie hineinpaßte, bedurfte sie keiner Nachprüfung. Aber vor allem *Schade*[6]) hat in mehreren Arbeiten nachdrücklich den Standpunkt zu stützen versucht, daß das Urat in *kolloidaler Form* im Blute kreist. Diese Auffassung entbindet mehr weniger von Maß und Zahl bei der Erklärung vieler Vorgänge bei der Gicht und hat deshalb die Neigung, für ungeklärte Probleme einen neuen Begriff zu setzen, wesentlich gefördert. Sie kann aber nicht als richtig anerkannt werden.

Wir haben schon gesehen, daß, wenn die Harnsäure Salze bildet, sie praktisch nur als zweibasische Säure zu bezeichnen ist. Nach den Arbeiten von *Biltz* ist der Vorgang so, daß die Wasserstoffatome zunächst und vornehmlich in Stellung 3, dann in 9 durch Metalle ersetzt werden, die aber ihren Platz nicht am N-Atom behalten, sondern an das benachbarte O-Atom in Stellung 2 und 8 gehen. (Enolisierung!)

In wäßrigen Lösungen sind infolge der Schwäche des H-Atoms in Stellung 9 nur die primären Salze beständig. Unter Hydrolyse wandeln sich die sekundären Salze in primäre um. Wie *Kanitz*[7]) neuerdings gezeigt hat, ist dieser Vorgang aber sehr viel geringer als man bisher annahm. Er ist aber trotzdem immer so weit gehend, daß praktisch nur mit dem primären Salz zu rechnen ist.

Diese primären Salze (es sind allerdings nur das Natrium-, Kalium- und Ammonsalz studiert) zeigen nun eine merkwürdige Eigenschaft, die zuerst von mir aufgefunden und dann durch Arbeiten von *Kohler*[8]), *Ringer*[9]), *Schade*[10]) *Backau*[11]) u. a. Bestätigung gefunden hat. Bei Löslichkeitsversuchen gehen die Salze zunächst in verhältnismäßig großer Menge in Lösung; diesen hohen Löslichkeitswert behalten sie aber nicht bei, sondern gehen unter Bildung von Bodenkörper in einen niederen nun aber konstanten Löslichkeitswert über. Z. B.:

Mononatriumurat = $C_5\,H_3\,N_4\,O_3 - Na + 2\,H_2\,O$;
bei 37° höchster Übersättigungswert (unstabil)
in 1 l Wasser = 3,3 g
in 1 l 1 proz. NaCl = 1,3 g;
bei 37° niedrigster Löslichkeitswert (stabil)
in 1 l Wasser = 1,3 g
in 1 l 1 proz. NaCl = 0,13 g.

In einem Löslichkeitsmedium also, das etwa einer physiologischen Kochsalzlösung entspricht und dem Blut sehr nahe kommt, werden in 100 ccm unter allen Umständen bis 13 mg Mononatriumurat in Lösung gehen können, ohne daß Bodenkörper ausfällt, auch darüber hinaus, bis 130 mg, kann das Urat in Lösung bleiben. In diesem Bereich befindet sich aber die Lösung in einem metastabilen Zustand,

aus dem sie jederzeit, die Bedingungen sind von *Kohler* sehr genau studiert worden, unter Bildung von fester Substanz in den stabilen Zustand übergehen kann.

Diese Eigenschaft hat verschiedene Deutung erfahren. Ich nahm die bereits vorher besprochene, bei der Salzbildung sich vollziehende intramolekulare Umlagerung (Enolisierung) als Ursache an und bezeichnete sie als Umwandlung der Lactamform des Urats in die Lactimform; *Kohler* erklärt die beobachteten Erscheinungen mit der lange bekannten Neigung der Urate, übersättigte Lösungen zu bilden; *Barkan* nimmt an, daß die Löslichkeitsabnahme, die krystallinische Urate in Berührung mit ihren Lösungen erfahren, auf einer Beimengung amorpher Anteile beruht. Die neuere Physik lehnt aber heute den Begriff amorph ab und sieht in sog. amorphen Körpern krystallinische Gebilde von *sehr kleinen* Krystallen. *Schade* sieht in dem Vorgang ein kolloid-chemisches Problem. Es ist schon lange bekannt, daß unter gewissen Bedingungen bei der Herstellung von Uraten in wäßriger Lösung nicht krystallinische Produkte, sondern Gallerten entstehen. *Schade* hat nun diese Bedingungen genauer studiert und ihre Gesetzmäßigkeiten festzulegen versucht. Er fand, daß die Gallertbildung einer tropfigen Entmischung entspricht und die Gallerte aus Flüssigkeitströpfchen besteht, und daß in einem *schwach sauren* Flüssigkeitsmedium, in der von ihm sog. N-Zone, die Bedingungen von maximalen Kolloidauftretens und maximaler Gallertentstehung gegeben sind. Die von mir aufgefundene hohe, aber unstabile Löslichkeit der Urate und deren allmählicher Übergang in die niedere aber stabile Löslichkeit will er als Übergang einer kolloidalen Form des Urats in eine krystallinische ansehen.

*Schade* übersieht zunächst, daß sowohl ich als auch später *Kohler* durch Leitfähigkeitsmessungen den Beweis erbracht haben, daß bei unseren Versuchen in allen Phasen das Urat in ionendisperser, niemals in kolloider Lösung vorhanden war. Dann ist auch die von mir angewandte Methode der Kompensationsdialyse einwandfrei. *Schade* übersieht dabei wiederum, wenn er bei *über*sättigten Lösungen andere Gesetzmäßigkeiten bei der Dialyse gelten lassen will, was übrigens nirgendwo ein Analogon hat, daß ich bei meinen Dialysierversuchen mit Blut auch mit *un*gesättigten Lösungen gearbeitet habe. Schließlich liegt bei unseren Versuchen die Reaktion des Lösungsmittels, sie ist bekanntlich leicht alkalisch, gar nicht in der schwach sauren sog. N-Zone *Schades*. Dies scheint mir überhaupt der schwächste, aber durchaus nicht genügend beachtete Punkt der *Schade*schen Auffassung zu sein. Es ist nicht angängig, Gesetzmäßigkeiten, die für ein bestimmtes Reaktionsgebiet — hier schwach sauer — gelten mögen, ohne weiteres als richtig für ein entgegengesetztes Reaktionsgebiet — hier schwach alkalisch — hinzustellen.

Auch *Lichtwitz*[11]) lehnt die Auffassung *Schades* ab, ferner *Barkan*[12]) u. a.

Wenn also die Folgerungen *Schades* aus seinen Studien das hier vorliegende Problem nicht klären, so konnte doch in die bekannte Gallertbildung der Urate ein tieferer Einblick gewonnen sein. Auf meine Veranlassung vorgenommene Untersuchungen von *Keeser* und *Zocher*[13]) haben aber gezeigt, daß auch einige der experimentellen Ergebnisse *Schades* einer Nachprüfung nicht standhielten. Sie fanden nämlich, daß die Gallerten nicht, wie *Schade* meint, aus Flüssigkeitströpfchen bestehen und ihre Bildung einer tropfigen Entmischung entspricht, sondern daß bei ihnen das Urat als äußerst feinkörniges Kolloid mit nichtkugeliger disperser Phase vorliegt (Stäbchenkolloid). Auf die weiteren sehr interessanten Versuchsergebnisse von *Keeser* und *Zocher* soll hier nicht eingegangen werden, zumal sie in gleicher Weise wie die von *Schade* eine physiologische Auswertung nicht gestatten.

Die Tatsache, daß die Urate neben einem stabilen Löslichkeitswert einen höheren, aber unstabilen Löslichkeitswert haben, von dem sie zwangsläufig in den niederen stabilen Wert übergehen, ist durch die verschiedenen Erklärungsversuche unangefochten geblieben. Ich möchte heute, nachdem *Kohler* gezeigt hat, daß unter gewissen Versuchsbedingungen der obere, aber unbeständige Löslichkeitswert noch höher steigt als ich ihn fand, die chemische Erklärung (Umwandlung von Lactam- in Lactimurat), bis weitere Befunde vorliegen, zugunsten der *Kohler*schen physikalisch-chemischen Auffassung zurückstellen, die in den beobachteten Vorgängen lediglich Übersättigungserscheinungen sieht, wobei aber festzuhalten ist, daß der Begriff der Übersättigung immer noch nicht die inneren Vorgänge erklärt.

Die Feststellung der Konstanten der Harnsäure und ihrer Salze, und besonders des Mononatriumurats, hat sich für die bessere Erkenntnis, des Geschehens im menschlichen Organismus, entsprechend den Erwartungen von *His* und *Paul*, als durchaus fruchtbar erwiesen.

Ich konnte, auf ihnen aufbauend, zunächst rein rechnerisch den Beweis erbringen, daß die Harnsäure im Blut und den Gewebsflüssigkeiten zu etwa 97% nur als ionendisperses Mononatriumurat existieren kann. *Henderson* und *Spiro*[14]) haben von anderen Gesichtspunkten diese Frage geprüft und in ausgezeichneter Übereinstimmung mit mir für die Blutreaktion $(H) = 3 \cdot 10^{-8}$ den Wert von 98% errechnet. Dieser Befund konnte von mir aber auch auf experimentelle Weise erhoben werden, indem ich nach Zusatz von reiner Harnsäure zum Blut diejenige $CO_2$-Menge bestimmte, welche, entsprechend den Dissoziationskonstanten beider Säuren, beim Austausch der Base frei werden mußte. Ich fand in guter Übereinstimmung mit den berechneten Werten 98%! Daß das *Mononatriumurat* im Blut also lediglich in ionendisperser,

nicht in kolloidaler Form enthalten ist, ließ sich durch die bereits einmal erwähnte Kompensationsdialyse erweisen, und zwar nicht nur im Blut des Gesunden, sondern auch im Blut des Gichtkranken. Die hier angewandte Methode hat mir Veranlassung gegeben, sie als Methode der Bestimmung von Harnsäure in kleinen Mengen von Blut und Gewebsflüssigkeiten auszubauen. Sie wird deswegen an anderer Stelle ausführlich beschrieben werden.

Neuerdings haben *Chebanier*, *Lebert* und *Lobo-Onell*[15]), offenbar ohne Kenntnis meiner früheren Arbeiten, mit gleicher Methodik die gleiche Frage geprüft und sind in voller Übereinstimmung mit mir zu dem Ergebnis gekommen, daß die Harnsäure im Blut des Gesunden und Kranken nur in ionendisperser Form vorhanden sein kann. Letzthin hat *Kohler*[16]) noch hervorgehoben, daß bisher niemand im Blut oder Serum von Gesunden und Kranken kolloidale Harnsäure gefunden hat, und daß man in den Geweben von Gichtkranken stets krystallinische Uratablagerungen und niemals die Tröpfchen- oder Sphärolithform oder Gebilde, die auf ein kolloidales Vorstadium schließen lassen, sehen kann.

Wenn man nunmehr kaum noch an der Richtigkeit meiner Befunde zweifeln kann, so könnte immer noch der Einwand gemacht werden, daß neben der „freien" Form noch eine „gebundene" existieren kann, die sich dem Nachweis bei der hier angewandten Methodik entzieht. Ich habe schon früher experimentell geprüft, ob sich im Blute des Gesunden und Gichtkranken bei der Kompensationsdialyse unter Uratzusatz irgendwie die Gleichgewichte ändern. Da etwas derartiges niemals beobachtet werden konnte, ist es im höchsten Grade unwahrscheinlich, daß im Blut oder Gewebe die Bedingungen für die Bildung einer sog. „gebundenen" Harnsäure gegeben sind. Es könnte sich demnach nur um Bindungen handeln, die beim Aufschluß des Nucleinkerns entstehen, in dem ja, wie wir heute wissen, das Harnsäurepurin präformiert vorhanden ist. Derartige Bindungen sind ja aber bekannt und haben mit dem hier diskutierten Problem nichts zu tun. Diese Tatsache ist z. B. von *Bornstein* und *Griesbach*[17]) nicht beachtet worden, die eine „gebundene" Harnsäure beschrieben haben, aber, wie *Thannhauser*[18]) nachgewiesen hat, lediglich Aufspaltungsprodukte des Nucleinkerns vor sich hatten. Das gleiche gilt meines Erachtens auch von der von Amerikanern und Franzosen neuerdings beschriebenen „gebundenen" Harnsäure, die eine Harnsäure-$\delta$-Ribose sein soll und hauptsächlich in den roten Blutkörperchen gefunden wird.

Über die Löslichkeitsverhältnisse des Mononatriumurats im Blut und in den Gewebsflüssigkeiten haben die Untersuchungen *Kohlers* neue Erkenntnisse gebracht. Nachdem schon von mir der stabile Löslichkeitswert des Salzes in 100 ccm Blut mit 13 mg (37°) ermittelt

war, hat *Kohler* die Übersättigungsgrenze bei 37° mit rund 130 mg festgelegt. In dieser sehr breiten Zone *kann* also das Urat in tierischer Flüssigkeit lange Zeit in Lösung bleiben, trägt aber den Zwang in sich, unter irgendwelchen Bedingungen bis zur Erreichung des stabilen Lösungswertes von 13 mg auszufallen. Es muß aber *spontan* ausfallen, wenn der Übersättigungswert von 130 mg erreicht oder überschritten wird.

Das normale menschliche Blut enthält nun höchstens bis 5 mg Urat in 100 ccm, stellt also in jedem Falle eine *ungesättigte* Uratlösung dar. Da es üblich ist, den Wert als reinen Säurewert anzugeben, würde als obere Grenze rund 4,2—4,5 Ū anzunehmen sein. Bei vielen Krankheiten ist der Wert erhöht, aber nur in ganz seltenen Fällen — bei den Leukämien und Schrumpfnieren — sind Werte gefunden, die über 13 mg liegen, also in die Übersättigungszone hineinreichen. Auch die *Gicht* macht hiervon, das wissen wir heute mit Sicherheit, keine Ausnahme. Da dieser Befund den Anforderungen vieler Gichttheorien, insbesondere jener von *Brugsch* und *Schittenhelm* (Fermenttheorie) und *Thannhauser* (Nierentheorie), nicht entspricht, muß auf ihn näher eingegangen werden.

*Garrod* war wohl der erste, der in einer größeren Untersuchungsreihe mittels seiner Fadenprobe die Blutharnsäure zu bestimmen versuchte. Er fand nun bei Gesunden keine Harnsäure, aber eine zweifelsfrei nachweisbare Menge bei seinen Gichtkranken. Dieser Befund konnte in späterer Zeit auch mit rein chemischen Methoden, anscheinend ausnahmslos, bestätigt werden. Da er mehrfach zum Angelpunkt von Gichttheorien gemacht wurde, bekam er schließlich dogmatische Bedeutung: *ohne Urikämie keine Gicht*!

Wir wissen heute, daß beim Gesunden Werte bis 4,5 mg Harnsäure in 100 ccm Blut vorkommen und daß bei vielen Krankheiten, aber niemals bei allen Fällen und nicht zu allen Zeiten (Leukämie, Pneumonie, Nephritis, Lues, Tabes, Paralyse, Tuberkulose, anderen Infektionskrankheiten usw.), die Blutharnsäurewerte erhöht sind. Es gibt also zweifellos häufig länger dauernde *Hyperurikämie ohne Gicht*.

Wie ich schon erwähnt habe, gibt es auch *Gicht ohne Hyperurikämie*. Wohl als Erster hat *Magnus-Levy*[18]) darauf hingewiesen. Seine Angaben fanden aber keine Beachtung. In den letzten Jahren konnte ich dann den zunächst überraschenden Nachweis führen, daß etwa 30% meiner Gichtkranken Blutharnsäurewerte aufwiesen, die in der Zone des Normalen lagen. Dieser Befund ist heute bereits so vielseitig bestätigt worden [*Maase* und *Zondek*[19]), *Kocher*[20]), *Umber*[21]), *Loewenhardt*[22]), *Chauffard*, *Brodin* und *Grigaut*[23])], daß seine Richtigkeit nicht mehr gut bezweifelt werden kann. Bei einigen Gichtkranken mit niederem Blutharnsäurewert habe ich lange Zeit hindurch in Abständen von

Wochen und Monaten die Blutharnsäure verfolgt. Wiederholt stieß ich dabei auf Perioden, in denen sich der Blutharnsäurewert hob, von etwa 2—3 mg auf 5—6 mg. Der Blutharnsäurewert ist eben, wie wir es heute wissen, kein konstantes Symptom und abhängig von allerlei im Einzelfall nur selten zu übersehenden endogenen und exogenen Einflüssen.

Einen experimentellen Beitrag hierzu geben gemeinschaftliche Untersuchungen mit *Maase* und *Zondek*[24]). Extrakte von Blutdrüsen und Organen, Abführmittel, Colchicum, Phenylchinolinsäure und andere Derivate, radioaktive Substanzen erhöhen vorübergehend die Blutharnsäure, Calcium, wahrscheinlich auch Jod, setzen sie herab.

Nun hat insbesondere *Brugsch*, der ein Verfechter der Anschauung von der Hyperurikämie bei der Gicht ist, die Zuverlässigkeit der *Methodik der Blutharnsäurebestimmung* bezweifelt. Wenn auch nicht einzusehen ist, warum die älteren Methoden, auf deren Ergebnissen das Dogma von der Hyperurikämie erwachsen ist, zuverlässiger sein sollen als die neuen wesentlich verbesserten Methoden, so soll auf diesen Einwand doch näher eingegangen werden.

Bekanntlich wurde die ungenaue Fadenprobe abgelöst durch die chemischen Methoden von *Ludwig-Salkowski* (Silberfällung), *Krüger-Schmidt* (Kupferfällung), *Werner-Hopkins* (Ammoniumfällung). Wegen der sehr großen Blutmengen (mindestens 100 ccm) gestatteten diese Methoden keine Reihenuntersuchungen; im besten Falle war außerdem mit einer Genauigkeit von höchstens 90% zu rechnen. Dagegen erlaubten sie eine präparative Darstellung der Harnsäure, deren Menge durch Wägen bestimmt werden kann.

Unter Benutzung der Eigenschaft der Harnsäure, Phosphorwolframsäure durch Reduktion zu bläuen, sind nun in neuerer Zeit Methoden ausgearbeitet worden, die den Nachweis der *Harnsäure* in 5 ccm Blut gestatten (*Folin-Wu*, *Benedickt*, *Maase-Zondek* u. a.); mit diesen Methoden sind in den letzten 10 Jahren wohl alle Blutharnsäurebestimmungen vorgenommen worden. Nach 2 Richtungen hin haben sie aber beachtenswerte Kritik erfahren.

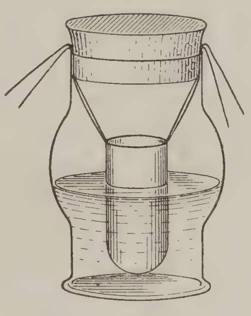
Es wurde bezweifelt, ob die Reduktion der Phosphorwolframsäure nicht auch durch andere im Blut oder Gewebe vorhandenen Stoffe erfolgt. Es könnten in Frage kommen: Aminosäuren, Kreatinine, Harnstoff, Gallensäuren, Adrenalin, Traubenzucker und einige andere. Heute wissen wir, daß die Mitreaktion durch diese Stoffe innerhalb der Fehlergrenze der Methoden liegt und vernachlässigt werden kann.

Dann ist behauptet worden *Harpuder*[25]), *Pincussen*[26]), daß bei der Eiweißfällung im Koagulum Harnsäure zurückgehalten wird und sich so dem Nachweis entzieht. Die Autoren kamen zu diesem Schluß durch Versuche, die mit künstlichen und natürlichen Eiweißlösungen angestellt wurden, denen man Harnsäure in Lösung zusetzte. Bei

der Durchsicht der Protokolle dieser Versuche ist auffallend, daß bei den *natürlichen* Eiweißlösungen doch recht häufig keine Differenzen zwischen den zugesetzten und gefundenen Eiweißmengen gefunden wurden und daß die Differenzen — in absoluten Zahlen ausgedrückt — für die *klinische* Fragestellung nicht so bedeutungsvoll sind, wie es zunächst scheinen mag.

Wie ich nun bereits auf der letzten Tagung der Naturforscher und Ärzte mitgeteilt habe, war es möglich, durch Ausbau der von mir erstmalig vor 13 Jahren bei meinen Harnsäurestudien verwendeten *Dialysiermethode*[27]) diesen möglichen Fehler zu vermeiden. Daß diese Methode die im Blut kreisende Harnsäure wirklich erfaßt, folgt aus den früheren Ausführungen über die Auffindung der Bindungsart der Harnsäure im Blut. Da die Technik bisher noch nicht beschrieben worden ist, sei sie hier mitgeteilt:

5 ccm Blut, durch Natriumoxalat gerinnungsunfähig gemacht, kommen unter Tymolzusatz in eine Dialysierhülse (*Schleicher* und *Schüll*) und diese in ein Dialysiergefäß, zweckmäßig von der abgebildeten Form. Sie macht das Überkriechen der Außenflüssigkeit unmöglich. In das Dialysiergefäß sind vorher 15 ccm physiologische Kochsalzlösung gegeben. Es wird mit einem Korken verschlossen, wobei die Fäden an der Hülse festgeklemmt werden, um die unveränderte Lage der Hülse zu verbürgen. Das Verhältnis 1 : 3 (Innenflüssigkeit : Außenflüssigkeit) hat sich mir am zweckmäßigsten erwiesen. In 24 Stunden haben sich die Gleichgewichte der Harnsäure zwischen der Innen- und Außenflüssigkeit hergestellt. Man fällt jetzt in der Dialysierflüssigkeit die Harnsäure nach *Folin-Wu* oder nach dem ausgezeichneten Verfahren von *Harpuder*[28]) als Zinksalz und colometriert in der bekannten Weise. Ich benutze hierzu den *Dubosque*. Es ist zu beachten, daß sich die Harnsäure im Dialysat in 4facher Verdünnung befindet.


Abb. 1.

Ich bin dazu übergegangen, das Dialysat ohne Fällung direkt zu colometrieren, was ich nach dem früher Gesagten für erlaubt halte. Jedenfalls habe ich im Vergleich mit der *Harpuder*schen Zinksalzfällung immer Resultate erhalten, die, wie zu erwarten, nur um ein geringes höher lagen und ohne Bedeutung für die klinische Bewertung sind.

Die *Methode* vermeidet also Enteiweißung und somit alle damit verbundenen möglichen Fehlerquellen. Sie hat außerdem den Vorzug größter Einfachheit. Versuche mit Harnsäurezusatz zu tierischem und menschlichem Serum und Blut ergaben immer Werte, die innerhalb der Fehlergrenze lagen.

Ich habe nun mit dieser Methode immer Werte gefunden, die sich mit meinen früheren Werten durchaus vergleichen ließen. Sie lagen, was mir besonders wichtig erscheint, bei Gesunden, Kranken und auch Gichtkranken in dem Zahlenbereich der bisher von anderer Seite mit anderen Methoden gefundenen Zahlen. Nichts berechtigt also *Brugsch*. alle Befunde, die seine Annahme von der Hyperurikämie der Gicht nicht bestätigen, auf Fehler der neueren Methodik zu schieben. Die Tatsache, daß es *Gicht ohne erhöhten Blutharnsäurewert* gibt, wird anerkannt werden müssen. Damit fallen allerdings alle Theorien, die die Urikämie der Gicht als Grundpfeiler haben.

Heiß umkämpft sind die Fragen nach der Herkunft der Harnsäure und ihrem Schicksal im Organismus. Es besteht darüber kein Zweifel, daß sie aus den Zellkernen stammt, die unter dem Einfluß von Fermenten über die Nucleine-Nucleotide-Nucleoside-Purine aufgespalten werden und nun durch Desamidierung über Guanin-Adenin und Oxydation über Hypoxanthin-Xanthin zur Harnsäure führen.

Weniger eindeutig und stark umstritten sind im gegenwärtigen Zeitmoment die Befunde über die Aufnahme der Purine in den Körper und das Schicksal der Harnsäure. Nach einer älteren, allerdings nie allseitig anerkannten Vorstellung, deren Vertreter vornehmlich *Schittenhelm* ist, wird ein Teil der Harnsäure durch ein urikolytisches Ferment im Körper zerstört und der andere Teil durch die Niere ausgeschieden. Nach Arbeiten von *Soetbeer*, *Wichowski*, *Thannhauser*, *Severin*, *Umber*, *Gudzent* ist die Harnsäure *Endprodukt* des Purinstoffwechsels. Durch intramuskuläre und intravenöse Injektionen von Nucleosiden und Harnsäure konnte der Beweis erbracht werden, daß die Purinbasen und die Harnsäure so gut wie quantitativ im Harn wieder erscheinen. Ein urikolytisches Ferment ist bisher in menschlichen Organen nicht gefunden worden. Bei Verfütterungsversuchen von Purinbasen, bei denen ein Harnsäuredefizit in Erscheinung tritt, ist nicht beachtet worden, daß ein erheblicher und sehr schwankender Teil durch die Bakterienflora des Darmes der Zerstörung anheimfällt. Diese erklärt das Harnsäuredefizit, nicht die angenommene Urikolyse im Körper.

In einer Reihe neuerer Arbeiten verteidigt *Schittenhelm*[29]) seinen früheren Standpunkt. Wenn auch ein urikolytisches Ferment nicht gefunden wird, so mag das mit der Schwierigkeit seines Nachweises zusammenhängen, wie das für die *Adenase* und *Guanase* auch gilt, ohne daß man hier die Aufspaltung des *Adenins* oder *Guanins* leugnet. Bei Wiederholung der intravenösen Injektionen mit Harnsäure, Purinbasen und Nucleotiden findet er nur in wenigen Fällen quantitative Ausscheidung der Harnsäure und lehnt infolgedessen die Beweiskraft derartiger Versuche ab. Eine Nachprüfung der Frage, ob ein Teil

der Nucleine im Darm durch die Bakterientätigkeit zerstört wird, führt ihn zum Schluß, daß für die Erklärung des Defizits der Harnsäure bei Verfütterung von Nucleinen die Zerstörung durch Bakterien abgelehnt werden muß. Neue Versuche über das Schicksal gehäuft injizierter Harnsäure beim Menschen ergaben bei der post mortem vorgenommenen Analyse der Organe ein unerklärliches Defizit zwischen der injizierten und wiedergefundenen Harnsäuremenge.

Die Beweisführung *Schittenhelms* ist in vielen Punkten anfechtbar, so wenn er meine Befunde auf eine ungenaue Methodik schiebt, was unrichtig ist, aus Versuchen Schlüsse zieht, die an Moribunden angestellt wurden, die Ausscheidungen durch Drüsensekrete nicht berücksichtigt, die Frage ungeklärt läßt, warum doch bei einigen seiner Versuche die Harnsäure fast quantitativ ausgeschieden wird. Unbeantwortet bleibt auch der Einwand, daß es bisher nicht gelungen ist, Abbauprodukte der Harnsäure im Organismus aufzufinden.

Da aber negative Kritik fruchtlos bleibt, mußten neuere Arbeiten abgewartet werden. Inzwischen haben nun *Steudel* und *Ellinghaus*[30]) über Versuche an zwei gesunden jungen Leuten berichtet, die nicht mehr daran zweifeln lassen, daß durch die Bakterienflora des Darms Nucleine zerstört werden, wobei die Menge je nach den Zustand des Darms wechselt. Sie setzten ihre Versuchspersonen auf eine praktisch purinfreie Kost und stellten in 4 Versuchen folgendes fest:

Die Gesamtstickstoffwerte waren während der Versuchstage fast konstant, die Kreatininwerte bewegten sich um einen Mittelwert, der dem in der Literatur angegebenen entspricht. Anders dagegen die Harnsäurewerte! Es ergaben sich in manchen Tagen Zahlen, die über das *Zehnfache kleiner* sind als die Durchschnittswerte. Gerade an diesen Tagen entleerten die Versuchspersonen stark gärende Kotportionen. Es war damit der Beweis erbracht, daß bei purinarmer Kost der Harnsäuregehalt des Harns in naher Beziehung zu den Vorgängen im Darm steht. Da es sich nur um die sog. endogene Harnsäure handeln konnte, war damit nachgewiesen, daß ihre Vorstufen im Darm vorhanden gewesen sein mußten. Hier konnten nur die freien und gebundenen Purinbasen in Frage kommen, die mit den Verdauungssäften in das Darmlumen ausgeschieden waren. Eine oberflächliche Berechnung zeigt, daß ihre Menge hinreicht, um die gefundene endogene Harnsäure zu liefern. Sie werden in mehr oder minder großem Maße, je nach dem Grad der Darmgärung zerstört, der Rest resorbiert und dann in Harnsäure verwandelt. Dieser Befund bestätigt und ergänzt also die Befunde jener Autoren, welche eine Zerstörung der exogen zugeführten Nucleine im Darm gefunden haben, und ist wichtig genug, um das ganze *Gebäude* der Beweisführung *Schittenhelms* zu erschüttern.

Die Untersuchungen *Steudels* sind aber darüber hinaus noch in-

sofern von Bedeutung, als sie den Begriff der endogenen Harnsäure wesentlich modifizieren. Zunächst müssen wir jetzt annehmen, daß die endogene Harnsäure im wesentlichen nicht zurückzuführen ist auf Mauserungsvorgänge im Organismus, sondern auf die Drüsensekrete des Magendarmkanals. Weiter haben wir in ihm nicht mehr einen starren für jedes Individuum ziemlich konstanten Wert zu sehen, sondern eine sehr veränderliche vom Zustand des Darms abhängige Zahl. Das gibt allen Schlüssen, die sich auf die Harnsäurewerte des Urins aufbauen, einen Faktor der Unsicherheit, dessen Bedeutung noch gar nicht abzusehen ist.

*Steudels* Untersuchungen bringen auch eine Klärung hinsichtlich der Frage der Purinbasen des Harns. Quantitative Bestimmungen der Purinbasen im Harn werden dauernd in allen einschlägigen Stoffwechseluntersuchungen vorgenommen; sie werden sehr häufig zu den Harnsäurewerten in Beziehung gesetzt, und aus ihnen häufig Schlüsse über die Entstehung der Harnsäure gezogen. Schon früher hat *Steudel* gezeigt, daß die übliche Methode bis 30% zu hohe Werte gibt. Dann ergeben aber seine mit großer Sorgfalt durchgeführten Analysen, daß die Purinbasen gar keinen Zusammenhang mit der Harnsäure des Harns haben. Sie stammen aus den *exogen* zugeführten Genußmitteln Kaffee, Tee und Kakao und haben mit dem Harnsäurestoffwechsel nicht das mindeste zu tun.

Wir sehen also, wie sich allenthalben das anscheinend so festgefügte Gebälk der Lehre von der exogenen und endogenen Harnsäure lockert und wie alle darauf aufgebauten Schlüsse ins Wanken geraten. Es seien hier noch erwähnt neuere Untersuchungen von *Chantraine*[31]), die ganz allgemein zeigen, wie die Ausscheidungen der Harnsäure von Ausscheidungsreizen aller Art abhängen. *Jöel*[32]) demonstriert das besonders auffällig durch seine Versuche mit kleinen Fleischmahlzeiten. *Dresel* und *Ullmann*[33]) können zeigen, daß die nervösen Reize auf denselben Bahnen wie die für die Zuckerausscheidung verlaufen. *Starkensteins*[34]) neuere Arbeiten haben die Wirkung der Pharmaca auf den Purinhaushalt zum Gegenstand, die sich in mancher Beziehung ebenfalls als Reizwirkung deuten lassen. *Kollmann* weist in Widerlegung der Anschauungen *Abels*[35]) nach, daß Substanzen, die die Darmschleimhaut spezifisch beeinflussen, den Purinhaushalt unverändert lassen.

Während die soeben besprochenen Fragen zu allen Zeiten Gegenstand wissenschaftlicher Forschung gewesen sind, ist merkwürdigerweise die Frage nach dem Verhalten der Harnsäure, oder besser gesagt, des Urats zum *Gewebe* in der Diskussion der letzten Jahre stark vernachlässigt worden. Es sind zwei wichtige Fragen, deren erschöpfende Beantwortung das Harnsäureproblem wesentlich klären müßte.

Wie verteilt sich das Urat im Gewebe auf seinem Wege von der

Bildungsstätte bis zur Ausscheidung? Wie ist sein biologisches Verhalten zum Gewebe?

Die letzte Frage hat bekanntlich schon vor vielen Jahren durch *His* und *Freudweiler*[36]) eingehende Bearbeitung gefunden. Sie erbrachten den Beweis, daß das Urat schon in fester Substanz, mehr noch in konzentrierter Lösung ein schweres *Gewebsgift* ist. Damit war für die bekannten Schädigungen durch Harnsäure eine Erklärung gegeben. Ihr Nachweis, daß ein wesentlicher Teil der Uratkrystalle durch Phagocyten der Zerstörung anheimfällt, gab auch therapeutischen Maßnahmen gewisse Richtlinien. Von großem Interesse wäre die Kenntnis der Uratkonzentration in Lösung, welche gerade giftig wirkt. Ich bin in eigenen nicht veröffentlichten Untersuchungen dieser Frage nachgegangen, ohne sie wegen großer experimenteller Schwierigkeiten einwandfrei lösen zu können, glaube aber behaupten zu können, daß sie *jenseits* jener Konzentration liegt, welche bisher im Blut und im Gewebe von Gesunden in *gelöster* Form gefunden wurde. Dagegen scheinen bei der Gicht an den Orten des Gichtanfalls, manchmal wohl auch bei anderen Krankheiten mit Hyperurikämie, die giftigen Konzentrationen wenigstens vorübergehend erreicht zu werden.

Die Verteilung der Harnsäure im Gewebe ist erstmalig von *Schittenhelm* und *Wiener*[37]) untersucht worden. Sie fanden, mit Ausnahme in der Milz (10 mg) und Lunge (15 mg) eines Gichtkranken, keine *Harnsäure.* (Diese Untersuchung war mir unbekannt, sie wurde deswegen in einer früheren Arbeit sehr zu meinem Bedauern nicht erwähnt.)

Ich habe neuerdings in Gemeinschaft mit *Keeser*[38]) auf breiter Grundlage quantitative Daten über die Verteilung der Harnsäure und ihrer Vorstufen im Gewebe des Menschen und einiger Vögel zu gewinnen versucht. Wie kaum anders zu erwarten, fand ich in allen untersuchten Organen Harnsäure, und zwar im Muskel, Lunge, Galle, Schilddrüse, Hoden, Werte, die in die Zahlenbreite der Bluthamsäurewerte fallen, in Niere und Gehirn etwas höhere, in Milz und Leber die höchsten. Organe von Gichtkranken haben sich uns leider zur Untersuchung nicht geboten. Bei *Tauben* und *Hühnern* liegen die Werte fast im gleichen Zahlenbereich, auch im Blut. Hier ließ sich durch Unterbindung der Ureteren oder durch Schädigung der Niere die Stauung im Blut und Muskel auch zahlenmäßig zeigen, was an sich ja zu erwarten ist. Die hier unter übersehbaren experimentellen Bedingungen gefundenen Werte waren gleichzeitig ein Prüfstein meiner Methodik, die den gestellten Anforderungen, zunächst nur relativ vergleichbare, nicht absolut genaue Zahlen zu bringen, durchaus genügte. Aus den letzthin von *Schittenhelm* und *Harpuder*[39]) zu anderen Zwecken durchgeführten Untersuchungen über das Schicksal gehäuft injizierter Harnsäure beim Menschen geht hervor, daß die *Leber* ganz besonders

geeignet erscheint, Harnsäure zu deponieren. Auch *Knorpel*, *Knochen* und *Haut* scheinen Depots darzustellen.

Schon seit längerem weiß man, daß die *Drüsensekrete*, wie Tränen, Schweiß, Nasen- und Rachenschleim, Speichel, und dann die Drüsen der Verdauungsorgane *Harnsäure* enthalten. Die *Niere* ist also nicht das einzige Ausscheidungsorgan. Ein gewisser Anteil geht zweifellos durch Tränen, Nasen- und Rachenschleim, Schweiß nach außen verloren oder gelangt, wie beim Speichel, der Galle und den anderen Sekreten der Verdauungsdrüsen, in den Magendarmkanal, um dort zu einem unbekannten Anteil durch Bakterientätigkeit zerstört und zu einem anderen Anteil wieder resorbiert zu werden. Diese Vorgänge sind bisher noch nicht genügend gewürdigt worden. Ihre genauere Kenntnis ist vielleicht geeignet, manche Differenzen, die sich im Harnsäurestoffwechselversuch ergeben, aufzuklären. Zahlenmäßige Ergebnisse liegen bisher nur vom *Speichel* und der *Galle* vor. Die älteren Untersuchungen von *v. Noorden* im Speichel sind durch neuere, auf meine Veranlassung erfolgte Untersuchungen von *Herwig*[40]) ergänzt worden. Die Zahlenwerte bewegen sich in der Breite der *Blutharnsäurewerte*. In der *Galle* fand ich (Untersuchungen in Gemeinschaft mit *Keeser*) ähnliche, vielleicht etwas höhere Werte.

Neuerdings wollen nun *Brugsch* und *Rother*[41]) in der Galle Harnsäurewerte gefunden haben, die über unsere Zahlen weit hinausgehen. Sie haben aus ihnen weitgehende Schlüsse für die Auffassung über das Wesen der Gicht gezogen. *Harpuder*[42]) konnte in sehr eingehenden Untersuchungen diese Zahlen nicht bestätigen. Seine Werte liegen in der Breite der meinigen, eher noch etwas niedriger. Es erscheint mir zweifellos, daß die so weitgehenden Folgerungen von *Brugsch* und *Rother* abwegig sind, doch bedeutungslos für den Purinstoffwechsel, wie *Harpuder* meint, sind die Ausscheidungen der Harnsäure durch die Galle und alle die anderen Drüsen sicherlich nicht. Es muß ihnen in Zukunft erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt werden. Aus den gefundenen Zahlen über die Verteilung des Urats im Gewebe geht das eine mit Sicherheit hervor, daß weder in der großen Masse des Gewebes noch in den Sekreten unter physiologischen Bedingungen Werte erreicht werden, die an den stabilen Löslichkeitswert des Mononatriumurats (13 mg in 100 ccm) heranreichen oder gar ihn überschreiten. Es sind also die physikalisch-chemischen Bedingungen für Übersättigungen und demnach für Ausfällungen im allgemeinen *nicht* gegeben. Die von mir und *Keeser* bei Leber und Milz manchmal gefundenen höheren Zahlen möchten wir noch nicht als absolute Werte gelten lassen.

Nun kennen wir aber krankhafte Zustände und Krankheiten, bei denen es an den verschiedensten Stellen des Gewebes zur Ablagerung

von Mononatriumurat kommt. Es sind das gewisse Fälle von Nierenerkrankungen (Schrumpfniere, Bleiniere), von Leukämie, ganz allgemein die Vogelgicht und die Menschengicht. Prüfen wir einmal, ob und inwieweit hier die Ablagerungen von Urat zu erklären sind als physikalisch-chemische Vorgänge. Bei Schrumpf- und Bleiniere finden wir in der Tat häufig Bluthamsäurewerte, die über 13 mg in 100 ccm Blut liegen. Wir können uns diese hohen, die Sättigungsgrenze übersteigenden Werte ungezwungen als Anstauungswerte vor der kranken Niere vorstellen und dürfen annehmen, wenn auch Gewebsuntersuchungen noch nicht in genügender Zahl vorliegen, daß auch im Gewebe Übersättigungen von Urat vorhanden sind, die nun zu Ausfällungen führen können. Bei der Leukämie werden manchmal auch Blutharnsäurewerte gefunden, die erheblich über 13 mg% liegen. Hier bewirkt offenbar der abnorm hohe Leukocytenzerfall eine Überschwemmung des Blutes und, wie wir wohl annehmen dürfen, auch des Gewebes mit Urat in übersättigter Lösung, so daß Ablagerungen erfolgen können.

Man hat angenommen, daß bei der Vogelgicht die Verhältnisse ähnlich wie bei der Leukämie liegen, indem man hier nur das durch den eigenartigen Stoffwechsel des Vogels bedingte große Angebot von Urat (Abbau des gesamten Eiweißes zur Harnsäure) als Ursache der Ablagerung anschuldigt. Mir erscheint diese Annahme keineswegs gesichert. Ganz abgesehen davon, daß die Vogelgicht durchaus nicht so allgemein verbreitet ist, wie man eigentlich annehmen müßte, liegen die Blutharnsäurewerte nach meinen Untersuchungen bei anscheinend nicht gichtischen Vögeln merkwürdigerweise im Zahlenbereich der menschlichen Werte. Auch die Gewebswerte scheinen aus dem Rahmen der menschlichen Werte nicht herauszufallen. Ich halte es für sehr wahrscheinlich, daß die Bedingungen für die Vogelgicht durch andere Ursachen geschaffen werden, die zunächst unbekannt sind, der Erforschung aber für wert befunden werden sollten.

Während also bei Nierenerkrankungen und bei Leukämie die in gewissen Fällen vorkommenden Harnsäureablagerungen sich zwanglos aus der primären Hyperurikämie erklären lassen, wird das zweifelhaft bei der Vogelgicht, und nach den nunmehr in großer Zahl vorliegenden Blutbefunden ganz unmöglich bei der menschlichen Gicht. Hier liegen ganz allgemein die Blutwerte unter 13 mg% (Urat), in vielen Fällen sogar unter dem normalen Wert von etwa 5 mg% (Urat); wo sie in den sehr seltenen Fällen über 13 mg% liegen, besteht der begründete Verdacht einer Nierenerkrankung. Dazu kommt das ganz andersartige klinische Krankheitsbild. Es liegt nahe, wenn man zunächst die Harnsäure als die prima causa der Gicht nicht fallen lassen will, an andersartige physikalisch-chemische Bedingungen zu denken, etwa an eine andere Bindung der Harnsäure oder ein anders beschaffenes Lösungs-

medium. Beides muß aber, wie schon früher ausgeführt, abgelehnt werden. Nachdem wir Grund haben, anzunehmen, daß die Harnsäure Endprodukt des Purinstoffwechsels ist und daß dieser sich in keiner Weise vom Purinstoffwechsel des Normalen unterscheidet (*Thannhauser*), ist auch die Fermenttheorie nicht haltbar. Auch die Auffassung von *Thannhauser*, in der Gicht die Folgeerscheinungen einer funktionellen Nierenstörung zu sehen, die zu einer Hyperurikämie infolge Stauung vor der Niere führt, wird den vorliegenden Blutbefunden nicht gerecht. Zudem ist hierbei zu bedenken, daß primäre Nierenerkrankungen, auch wenn sie zu den schwersten Störungen führen, äußerst selten mit Gicht zusammen auftreten. Gicht beginnt aber äußerst selten mit Nierenerkrankung; vielmehr sehen wir primär die Gicht und erst sekundär in vielen, meist in allen Fällen, Nierenschädigung.

Neue Wege in der Erkenntnis über das Wesen der Gicht wiesen mir Untersuchungen, die ich in Gemeinschaft mit *Wille*[43]) durchführte. Wir injizierten Gesunden und Gichtkranken in Wasser gelöstes Mononatriumurat (absichtlich vermieden wir Piperacin- oder alkalische Lösungen) intravenös und verfolgten nun in Reihenuntersuchungen des *Blutes* das Schicksal des Urats. Parallel damit gingen Harnanalysen. Hierdurch unterscheiden sich meine Untersuchungen von anderen, die nur gelegentlich das Blut untersuchten, im übrigen sich aber auf die Ergebnisse der Harnanalyse stützten.

Es ergaben sich 2 für meine Anschauung über das Wesen der Gicht bedeutungsvoll gewordene Ergebnisse:

1. In allen Fällen wandert das Urat schnell aus dem Blut ins Gewebe ab; das hat es mit allen molekular gelösten Substanzen gemein.

2. Bei einer Gruppe von Fällen erscheint sie nun bald wieder aus dem Gewebe — Anstieg des Bluthamsäurewertes — und wird fast quantitativ im Urin ausgeschieden. Bei einer 2. Gruppe von Fällen bleibt sie aber mehr oder weniger im Gewebe haften, am ausgesprochensten beim Gichtkranken. Ich habe diesen Zustand als Gewebshaftung — Uratohistechie — bezeichnet.

Wenn dieser Zustand längere Zeit hindurch bestehen bleibt, muß es zur Anhäufung von Urat im Gewebe, zur Überschreitung der Übersättigungsgrenze und zum Ausfall von Urat kommen.

Daß in der Tat bei *Gicht* außerhalb der Blutbahn höhere Harnsäurewerte, in Betracht kommen, und zwar solche, die die Löslichkeitsgrenze von 13 mg überschreiten, zeigen die Untersuchungen von *Baß*:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1. | Gicht, Urämie, | 18,5 mg | Gelenkpunktat, |
| | | 10,0 mg | Blut. |
| 2. | Desgl. | 20,8 mg | Gelenkpunktat, |
| | | 8,2 mg | Blut. |

Geradezu mit der Schärfe eines Experiments bestätigt meine Befunde eine Beobachtung von *Beckmann*[45]), die er im Verlauf von *Ödemstudien* machen konnte. Er bestimmte fortlaufend die *Blut-* und *Ödem*harnsäure mehrere Tage hindurch bei einem Falle von Amyloidschrumpfniere *während und nach einem Gichtanfall.*

Am Tage des Gichtanfalls ist die Blutharnsäure von 4 auf 5 mg, die des Ödems aber auf 8 mg angestiegen. Die Anfangswerte waren einige Tage vorher bestimmt. Nach Atophandarreichung klingt der Anfall ab. Dabei sinkt sowohl im Ödem wie im Blut die Harnsäure ab, im Blut aber nicht so schnell. Es findet jetzt eine starke Harnsäureausschwemmung aus dem Ödem ins Blut statt, der die kranke Niere offenbar nicht so schnell Herr wird.

*Beckmann* folgert durchaus richtig, daß die hochgradige Retention im Gewebe dem bekannten, erstmalig von *His* gezeigten Sinken der Urinausscheidung vor dem Gichtanfall entspricht. Mit dem Einsetzen der Harnsäureflut fließt vorwiegend die Gewebsharnsäure ab, das Blut bildet nur die Übergangsstation.

Wenn *Brugsch* annimmt, daß ein Zustand der Gewebshaftung zu ungeheurer Anhäufung von Harnsäure im Körper führen müßte, so übersieht er, daß, wie *His* schon früher und *Beckmann* jetzt gezeigt hat, der Zustand der Gewebshaftung nicht zu allen Zeiten gleich groß ist; er verläuft offenbar in Paroxysmen. In der Zwischenzeit erfolgt eine teilweise oder vielleicht vollständige Entleerung des Gewebes bis auf den normalen Wert. Abgelagertes Urat kann außerdem durch Phagocytose weitgehend beseitigt werden.

*Die notwendige Folge dieser Ergebnisse ist die Ablehnung der Harnsäure als primäre Ursache der Gicht. Diese ist zu suchen in einer spezifischen Gewebserkrankung, wobei die Haftung der Harnsäure mit ihren Folgeerscheinungen zwar ein wichtiges, aber doch nur als ein sekundäres und wahrscheinlich nicht als einziges Symptom zu gelten hat. Bei der Gicht ist nicht der Purinstoffwechsel, sondern der Purinhaushalt gestört.*

Es wird eine wichtige Arbeitsaufgabe der Zukunft sein, das Harnsäureproblem in der Medizin unter dem Gesichtspunkt der Störung des *Purinhaushaltes* zu studieren, das Gichtproblem aber hiervon mehr oder weniger abzulösen, um freie Bahn für andere Fragestellungen zu gewinnen, die uns seiner Lösung hoffentlich näher bringen, als es die Verkettung mit dem Harnsäureproblem getan hat.

---

## Literatur.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **31**, 1ff. — [2]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **56**. 150; **60**, 25; **63**, 455. — [3]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **70**, 360; **72**, 169; Ergebn, d. inn. Med. u. Kinderheilk. **17**, 473. 1919. — [4]) Ber. d. dtsch. chem. Ges. **54**, H. 7, S. 1676. — [5]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **63**, 455. — [6]) Zeitschr. f. klin. Med.

**93**, H. 1/3, S. 1. 1922. — [7]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **116**, 96. — [8]) Zeitschr. f. klin. Med. **78**, 1. — [9]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **67**, 332. — [10]) Zeitschr. f. klin. Med. **93**, H. 1/3, S. 1. 1922. — [11]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **84**, 416. — [12]) Zeitschr. f. Biol. **76**. 1922. — [13]) Kolloidchem. Beih. **17**, 189. 1923. — [14]) Biochem. Zeitschr. **15**, 105; **24**, 140. — [15]) Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **87**. 1922. — [16]) Med. Klinik. — [17]) Biochem. Zeitschr. **106**, 190. — [18]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **110**, 307. — [19]) Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 33, S. 1110. — [20]) Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1914. — [21]) Klin. Wochenschr. **1**, Nr. 47. — [22]) Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **86**. 1922. — [23]) Zeitschr. f. klin. Med. **86**, H. 1/2. — [24]) Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **27**. H. 1/2. — [25]) Biochem. Zeitschr. **134**, H. 5/6. — [26]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **60**, 25. — [27]) Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **32**, H. 5/6. — [28]) Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **27**, H. 1/2. — [29]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **83**, **87**, **90**, **124**. — [30]) Biochem. Zeitschr. **133**, H. 4/6. — [31]) Zeitschr. f. klin. Med. **95**, H. 1/3. — [32]) Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **24**. — [33]) Biochem. Zeitschr. **106**, H. 4/6; **133**, H. 4/6. — [34]) Wien. med. Wochenschr. **70**. — [35]) Dtsch. Arch. f. klin. Med. **63**, **65**, **67**. — [36]) Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **3**, 397. — [37]) Zeitschr. f. klin. Med. **94**, H. 1/3. — [38]) Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **27**, H. 1/2. — [39]) Doktordiss. Berlin 1923. — [40]) Klin. Wochenschr. **1**, Nr. 30. — [41]) Klin. Wochenschr. **2**, Nr. 10. — [42]) Zeitschr. f. klin. Med. **90**, H. 3/4. — [43]) Dtsch. Arch. f. klin. Med. **135**, H. 1/2.

(Aus der I. Medizinischen Abteilung des Kaiserin Elisabeth-Spitals in Wien.)

# Über neuere diätetische Verfahren beim Diabetes mellitus.

Von
**W. Falta.**

In dem letzten Dezennium ist in die Diätetik der Zuckerkrankheit eine große Unruhe gekommen. Das Vertrauen in das althergebrachte, von *Cantani*, *Naunyn* u. a. inaugurierte Verfahren, das im wesentlichen in der Entziehung der Kohlenhydrate besteht, zu dem sich dann im Laufe der Zeit eine mäßige Beschränkung der Eiweißzufuhr gesellte, wurde erschüttert; neue, auf anderen Anschauungen beruhende Verfahren wurden empfohlen. Den Anstoß zu dieser Bewegung gab die *v. Noorden*sche Haferkur. Sie brach mit der Tradition, daß Kohlenhydrate dem Diabetiker unter allen Umständen schädlich sein müssen. *Blum* konnte später zeigen, daß man den Hafer durch Weizenmehl ersetzen könne, ohne den Erfolg wesentlich zu beeinträchtigen. Ich selbst habe dann die Mehlfrüchte-Gemüsekur empfohlen; sie baut sich auf der Beobachtung auf, daß die Toleranz für Kohlenhydrate um so höher ist, je tiefer der Eiweißumsatz herabgedrückt wird. Dann erst kommt die antiketogene Wirkung der KH voll zur Geltung. Als letzte Folge dieser Anschauung ergab sich der Vorschlag, *bei den ganz schweren Fällen, bei denen die Assimilationskraft für KH schon sehr stark gelitten hat, das animalische Eiweiß ganz aus der Kost zu streichen und sie ausschließlich mit Gemüsen, mäßigen Mengen von Mehlfrüchten und reichlich Fett unter häufiger Einschaltung von reinen Gemüse-, Fett- bzw. Hungertagen zu ernähren.*

Ganz anders als im deutschen Sprachgebiet entwickelte sich die Diätetik des Diabetes in Amerika. Nach *F. M. Allen* soll der Ernährungszustand des Kranken tief herabgesetzt und tiefgehalten werden. Dies erreicht *Allen* durch eine protrahierte Hungerkur, welcher er später eine äußerst calorienarme Ernährung mit möglichster Beschränkung von Eiweiß, KH und Fett folgen läßt. Gegen die Übertreibungen der *Allen*schen Hungerkur haben sich auch in Amerika allmählich Bedenken erhoben. Besonders ist es *Joslin*, der das *Allen*sche Verfahren später milderte, indem er die Hungerperiode wesentlich

abkürzt, die Nahrungszufuhr rascher wieder aufbaut und die Calorienzufuhr auf die Dauer, wenn auch knapp, so doch etwas höher einstellt. Immerhin sind auch die neuesten amerikanischen Arbeiten (*L. H. Newburgh* and *P. L. Marsh, E. P. Joslin, R. T. Woodyatt, F. S. Le-Clercq*) in der Verurteilung reichlicher Fettzufuhr einig.

Zuletzt ist *Petrén*[1]) mit einem Verfahren hervorgetreten, das, kurz gesagt, in einer Herabsetzung des Eiweißgehaltes der Kost auf ein Minimum bei reichlichster Ernährung mit Fett und evtl. geringen Mengen von KH besteht. Das Eiweiß wird dabei anfangs ausschließlich in Form von Gemüsen verabreicht. Später, oft erst nach Wochen, wenn der Kranke zucker- und acetonfrei und der Blutzucker normal geworden ist, werden unter weiterer Kontrolle des Blutzuckers ganz allmählich kleine Mengen von Rahm oder Eiern, Fleisch oder saures Obst, später auch Brot zugelegt. Das Interesse an der *Petrén*schen Studie wird durch die begeisterte Empfehlung *Naunyns* noch erhöht.

Für denjenigen, der in Stoffwechselfragen weniger erfahren ist, muß diese Fülle von gerade in den wesentlichen Punkten extrem differierenden Verfahren verwirrend wirken. Er wird zu dem Schlusse verleitet werden, daß sie entweder alle gut sind — die mitgeteilten Resultate scheinen in diesem Sinne zu sprechen —, daß man also mit jedem dieser Verfahren jeden Fall von Diabetes mit Erfolg behandeln kann, oder daß sie alle nichts wert sind und daß heute die Grundzüge der diätetischen Behandlung der Zuckerkrankheit noch nicht feststehen. Beide Schlüsse wären verfehlt. Die Verfahren haben alle ihr Gutes, wenn ich auch gleich hier das amerikanische Verfahren nicht zur konsequenten Durchführung empfehlen möchte; sie scheinen mir alle eine einheitliche Auffassung — auch da muß ich allerdings das amerikanische Verfahren zum Teil ausnehmen — durchaus nicht vermissen zu lassen, die warme Empfehlung durch ihre Autoren fordert vielmehr zur Prüfung auf, wie sich die in ihnen gelegenen Vorteile am besten für den Kranken verwerten lassen, und warnt vor einer allzu einseitigen Einstellung.

Um die Berechtigung dieser Forderung zu zeigen, will ich zuerst auf die theoretische Seite einer Frage und erst dann auf die Anwendung dieser Verfahren in der Praxis eingehen. Daß man bei den leichten Fällen mit den verschiedensten Verfahren zum Ziele kommen kann, liegt auf der Hand. Ich werde daher hauptsächlich die Behandlung schwerer Fälle im Auge haben, wobei ich mich bei der Beurteilung derselben nicht allein von der im Beginn der Behandlung ermittelten,

---

[1]) *Petrén, Karl*, Diabetes-Studier. Gyldendalske Boghandel 1923. Über Eiweißbeschränkung in der Behandlung des Diabetes grav. Samml. zwangloser Abhandl. a. d. Geb. d. Verdauungs- und Stoffwechselkrankh. **8**, Heft 5. 1923.

sondern mehr von der nach einer Periode der Schonung ermittelten Stoffwechsellage und der Progressivität des Leidens leiten lasse.

Allen drei Verfahren ist die starke Beschränkung der *Eiweißzufuhr* gemeinsam. Die Betonung der „Empfindlichkeit" der schweren Fälle von Diabetes gegen Eiweiß zieht sich, um ein altes, aber gutes Bild zu gebrauchen, wie ein roter Faden durch meine Arbeiten und mein Buch über die Mehlfrüchtekur. In dem einschlägigen Kapitel meines Buches wird auf Grund Monate währender Bilanzversuche dargetan, daß bei rationeller Ernährung, d. h. bei niedriger Eiweißzufuhr, der Diabetiker der schweren Form ebensogut wie der Gesunde trotz beträchtlichen Verlustes an Zucker und Acetonkörpern im N-Gleichgewicht erhalten werden kann. Die geringere Mortalität an Diabetes während des Krieges wird von mir im Gegensatz zu anderen Autoren ausschließlich auf die Eiweißarmut der Kriegskost und nicht auf ihre knappe Calorienmenge zurückgeführt. Alle diese Ausführungen decken sich fast wörtlich mit denen *Petréns.* Bei den ganz schweren Fällen wird von mir, wie schon oben erwähnt, das animalische Eiweiß ganz gestrichen. In der Beschränkung des vegetabilischen Eiweißes geht *Petrén* noch weiter als ich und erzielt auch dann noch meist N-Gleichgewicht. Ob man dies verallgemeinern soll oder darf, wird später noch besprochen werden. Bei dem amerikanischen Verfahren geht die Beschränkung der Eiweißzufuhr meiner Ansicht nach weit über das erlaubte Maß. In den neueren *Joslin*schen Vorschriften ist dies wesentlich gemildert.

Hingegen ergeben sich beträchtliche Differenzen in der Frage der *Fettzufuhr.* Auf die Frage der Zuckerbildung aus Fett einzugehen, kann ich hier unterlassen, weil sie praktisch kaum in Betracht kommt. Mag sein, daß sich bei enormer Überfütterung mit Eiweiß *und* Fett Quotienten von D : N finden, die auf eine Zuckerbildung aus Fett hinweisen, bei niedrigem Eiweißgehalt der Kost findet man sie auch bei reichlichster Fettzufuhr kaum. An den Beobachtungen von *Le-Clercq,* nach denen bei reichlicher Fettzufuhr der Blutzucker steigen soll, ist mir unverständlich, daß bei Blutzuckerwerten von 300 mg% der Harn nicht hypertonischer Diabetiker zuckerfrei bleiben soll. Diese Beobachtungen stehen auch im Gegensatz zu denen *Petréns.*

Die strenge *Petrén*sche Kostform zeichnet sich durch ihren ungemein niedrigen Zuckerwert aus. Als Zuckerwert der Kost (ZW) habe ich seinerzeit einen Wert angenommen, der sich aus 80% ihres Eiweißgehaltes (1 g N = 5 g D) und aus ihrem KH-Gehalt zur Gänze (als Traubenzucker berechnet) zusammengesetzt. Diese Berechnung hat sich mir in der Praxis immer sehr bewährt. In neuerer Zeit haben die amerikanischen Autoren diese Berechnung übernommen, aber modifiziert, indem sie als „available glucose" den KH-Gehalt der Kost zur Gänze, den Eiweißgehalt derselben zu 58% (nach

*Lusk* kommt beim totalen Diabetes auf 1 g N 3,62 g D) und den Fettgehalt zu 10% ansetzen. Ich will auf die theoretischen Spekulationen, die diesen Berechnungen zugrunde liegen, hier nicht näher eingehen, sondern nur auf folgendes hinweisen:

Unter gewöhnlichen Verhältnissen macht es keinen großen Unterschied aus, ob man sich meiner Berechnung oder derjenigen der amerikanischen Autoren bedient. Nehmen wir als Beispiel eine Mehlfrüchtekur, die sich aus rund 50 g Eiweiß, 100 g KH und 150 g Fett zusammensetzt, so erhalten wir einen ZW von 140 (40 + 100 + 0). Nach der Berechnung der amerikanischen Autoren beträgt der ZW 144 (29 + 100 + 15). Variieren wir nun das Fett zwischen 50 und 250, so bliebe nach meiner Berechnung der ZW unverändert, während er nach der Berechnung der amerikanischen Autoren sich zwischen 134 und 154 bewegen würde. Nun ist meine Berechnung des Zuckerwertes auf der Beobachtung basiert, daß man unter gewissen Kautelen bei einem bestimmten ZW der Kost KH und Eiweiß nach dem erwähnten Schlüssel vertauschen kann, ohne daß sich die Zuckerausscheidung wesentlich ändert und daß eine Änderung der Zuckerausscheidung auch nicht auftritt, wenn man Fettzufuhr in weiten Grenzen variiert, eine Ausnahme machen nur wenige schwerste, sog. fettempfindliche Fälle. In Übereinstimmung damit und im Gegensatz zu der Annahme der amerikanischen Autoren zeigen auch die enormen Beobachtungsreihen *Petréns*, daß große Fettmengen die Zuckerausscheidung nicht steigern, wofern nur der Eiweißgehalt der Kost niedriggehalten wird.

Noch wichtiger ist der Einfluß der Fettzufuhr auf die Ketonkörperbildung. In meinem Buche vertrete ich die Ansicht, daß zwar, wie ja allgemein bekannt, das Fett neben den Aminosäuren des Eiweißes als Muttersubstanz der Acetonkörper anzusehen ist, *daß man aber unbedenklich große Mengen von Fett geben kann, wenn man nur das Eiweiß stark einschränkt.* Welche Rolle die KH dabei spielen, soll später erörtert werden. *Das Eiweiß bildet also den „Agent provocateur" für die Acetonkörperbildung aus Fett. Bircher* wird in einer demnächst aus meiner Anstalt erscheinenden Mitteilung weitere Belege für diese Anschauung beibringen. *Bei Eiweißbeschränkung kann man die Fettzufuhr in weiten Grenzen variieren, ohne daß sich die Acetonkörperausscheidung dabei ändert*[1]). Genau zu derselben Anschauung kommt

---

[1]) Diese Beobachtungen zeigen, daß die heute in Amerika geltende Lehre von der „Ketogenic — antiketogenic ratio" für die Behandlung schwerer Fälle von Diabetes mellitus praktisch nicht in Betracht kommt. *Woodyatt* (Arch. of int. med. Juni 1921), *Wilder* und *Winter* (Journ. of biol. chem. **52**, 1922) und *Wilder* (Journ. of the Americ. med. assoc. **78**, 1922. 1878) nehmen an, daß die ketogenen Faktoren (90% des Fettes und 46% des Eiweißes) durch die antiketogenen Faktoren (volles

*Petrén.* „Wenn man die Eiweißzufuhr stark einschränkt, kann man reichlich Fett geben, ohne ein starkes Ansteigen der Acidose befürchten zu müssen.“ Dadurch, daß *Petrén* in der Beschränkung der Eiweißzufuhr noch viel weiter geht, erzielt er unter Umständen noch viel bessere Resultate. Durch die reichliche Fettzufuhr wird daher der Körperbestand wenn möglich zu erhöhen, jedenfalls aber möglichst lange zu erhalten versucht. Ganz anders ist dies bei dem amerikanischen Verfahren. Der Körper paßt sich zwar hier der verringerten Fettzufuhr allmählich an, aber unter Verlust von Körpersubstanz, ein Verlust, der mir nicht wünschenswert erscheint.

Was nun endlich die Frage der *KH-Zufuhr* anbelangt, so besteht allerdings eine weite Kluft zwischen *Petrén* und *Naunyn* einerseits und den Vertretern der „KH-Kuren“ andererseits. Denn *Petrén* sagt, daß sich unter seinen Fällen keine Beispiele dafür auffinden lassen, daß die KH-Zufuhr die Acidose an und für sich herabgesetzt hätte, und *Naunyn* äußert sich in der Vorrede zu dem *Petrén*schen Buche dahin, daß diejenigen die Dinge auf den Kopf stellen, welche die neuen Methoden mit strenger N-Beschränkung und weniger strenger Beschränkung der KH dadurch ins rechte Licht zu setzen meinen, daß sie sie als KH-Kuren bezeichnen. Nun gibt es doch kein besseres Mittel zur Bekämpfung jedweder Acidose, als KH im Körper zur Verbrennung zu bringen. Gewiß ist der Grad der Acidose, wie vorhin erwähnt, vom Umfang des Eiweißumsatzes abhängig. Das zeigt sich schon darin, daß die Hungeracidose beim Gesunden viel geringer ist als die Acidose bei einfacher KH-Karenz mit reichlicher Zufuhr von Eiweiß. Daß der Gesunde die größten Mengen von Eiweiß bei gemischter Nahrung ohne Acidose bewältigen kann, beruht ja eben auf der gleichzeitigen Anwesenheit von KH. Oder mit anderen Worten: je größer der Eiweißumsatz, desto mehr KH muß man in den Umsatz bringen, um das Auftreten der Acidose zu verhindern. Beim Diabetiker sind diese Verhältnisse nur quantitativ verschieden. Denn auch der Diabetiker toleriert große Mengen von Eiweiß ohne Acidose, wenn er eine gewisse Menge von KH verbrennt. Sehr deutlich sehen wir dies häufig an den ganz unbehandelten polyphagen Fällen, die trotz Überfütterung mit Eiweiß acetonfrei sind und erst Aceton ausscheiden, wenn wir ihnen die KH beschränken oder entziehen. Trotz enormer Zuckervergeudung genügt also die Anwesenheit von KH in der Nahrung, um die Acidose zu verhindern.

---

Gewicht der KH und 58% des Eiweißes und 10% des Fettes) dann ausbalanciert sind, wenn auf 1,5—2,5 g Fett mindestens 1 g Glykose kommt. Dann mußte bei schweren Fällen von Diab. mell. eine weitere Belastung mit Fett bei sonst gleichbleibender niedriger Eiweiß- und mittlerer KH-Zufuhr die Ketonkörperbildung stark steigern, was, wie er erwähnt, nicht zutrifft.

Es ist nun *Petrén* völlig zuzustimmen, wenn er sagt, daß es bei jedem schweren Falle von Diabetes eine gewisse Schwelle für den N-Umsatz gibt, oberhalb welcher Acidose eintritt, und daß die Acidose schwindet, wenn wir den N-Umsatz unter diesen Schwellenwert herabdrücken, *aber wir können diese Schwelle erhöhen, wenn es uns gelingt, Zucker zur Verbrennung zu bringen.* Da nun andererseits bei einer die Toleranz übersteigenden Zufuhr von KH der Blutzucker bekanntlich ansteigt und dadurch die Assimilationskraft weiter absinkt, so liegt hier das schwierigste Problem in der Diätetik des Diabetes.

Nun zeigt bereits tausendfältige Erfahrung, daß gerade bei den „eiweißempfindlichen" Fällen von Diabetes die Toleranz für KH um so höher ist, je tiefer der Eiweißumsatz eingestellt wird. Dies ist nicht nur aus dem Absinken von Blut- und Harnzucker und aus der Einsparung von N, sondern auch aus dem Ansteigen des respiratorischen Quotienten zu ersehen (*Bernstein* und *Falta*). Durch die Mehlfrüchte-Gemüsekost gelingt es daher, in geeigneten Fällen und nach genügender Vorbereitung durch eiweißarme Kost die Acidose in wirksamster Weise zu bekämpfen.

Von diesem Gesichtspunkte aus muß ich auf die Frage der Fettzufuhr nochmals zurückgreifen. *Petrén* hat, wie vorhin erwähnt wurde, gezeigt, daß bei extremer Einschränkung des Eiweißumsatzes große Fettmengen beim schweren Diabetes fast niemals acidosefördernd wirken. *Bircher* wird aber zeigen, daß in besonders „fettempfindlichen" Fällen auch bei mäßigen Eiweißmengen in der Kost reichliche Fettzufuhr die Acidose beträchtlich in die Höhe treiben kann, wenn die Kost KH-frei ist. Dies beobachtet man aber fast nie bei einer Mehlfrüchte-Gemüsekost, auch dann nicht, wenn 6—8, ja selbst 10 g N umgesetzt werden. Dies gilt auch für weit vorgeschrittene Fälle mit beträchtlichem Zuckerverlust. Die Höhe der Acidose ist in solchen Fällen in erster Linie von der noch vorhandenen Assimilationskraft, in zweiter Linie von dem Umfang des Eiweißumsatzes, so gut wie nie aber von der Größe der Fettzufuhr abhängig. Die Mehlfrüchtekur setzt uns daher in den Stand, auch in den schwersten Fällen und evtl. ohne jene extreme Eiweißbeschränkung des *Petrén*schen Verfahrens Fett in beliebigen Mengen zuzuführen. *Petrén* sagt selbst an einer späteren Stelle, daß Fett in so großen Mengen nur dann nicht acidosesteigernd wirkt, wenn die KH nicht völlig ausgeschaltet werden, und merkt nicht, daß er sich damit in offensichtlichen Widerspruch mit seiner früher zitierten Behauptung stellt, daß sich unter seinen Fällen keine Beispiele dafür auffinden lassen, daß die KH-Zufuhr die Acidose an und für sich herabgesetzt hätte.

Wenn ich mich nun nach diesen theoretischen Erörterungen, die allerdings für die Praxis sehr wichtig sind, der Frage zuwende, welchen

praktischen Wert die angeführten diätetischen Verfahren haben und unter welchen besonderen Bedingungen sie anzuwenden sind, so muß ich vorerst das amerikanische Verfahren wegen der in ihm enthaltenen Forderung, die Fettzufuhr in jedem Falle einzuschränken, ablehnen. Es ist selbstverständlich zweckmäßig, bei korpulenten Vielessern mit leichtem Diabetes die Gesamtcalorienzufuhr und daher auch das Fett einzuschränken und das Körpergewicht, wenn auch vorsichtig, auf das Normalmaß zurückzuführen. Bei allen anderen Fällen von Diabetes scheint mir der Körperbestand ein „noli me tangere" zu sein. Den Ernährungszustand können wir aber — darin stimme ich mit *Petrén* völlig überein — nur durch reichliche Fettzufuhr erhalten oder heben. In den schweren progressiven Fällen sind wir sowieso nicht in der Lage, auch bei reichlicher Fettzufuhr den Verfall auf die Dauer aufzuhalten. Das ergibt eine einfache Rechnung. Denn wenn wir selbst 250 g Butter täglich zuführen, so ergibt das erst 2000 Calorien. Da wir in Fällen, bei denen die Assimilationskraft schon stark gelitten hat, die Eiweißzufuhr auf ein Minimum herabsetzen und die KH-Zufuhr in geringen Grenzen halten müssen — nehmen wir als Beispiel 5 g N und 100 g KH an —, so kommen wir auf rund 2500 Calorien. Davon geht aber der Calorienverlust durch die Zucker- und Acetonkörperausscheidung ab. Die Restcalorien reichen daher für eine normale körperliche Leistung nicht aus. Wenn wir nun den später unvermeidlichen Verlust an Körpersubstanz vorzeitig herbeiführen, so tritt oft ein hoher Grad von Hinfälligkeit ein, den später keine Kunst mehr gutmachen kann, oder wir riskieren, daß jede allfällige Komplikation den Kranken nicht mehr widerstandsfähig findet und umwirft. Bei den weniger schweren und weniger zur Progressivität neigenden Fällen ist aber schon gar nicht einzusehen, warum wir den Körperbestand herabsetzen sollen, da wir die Hyperglykämie und Acidose ebenso wirksam durch die Beschränkung der Eiweiß- und KH-Zufuhr beseitigen können.

Was nun das *Petrén*sche Verfahren anbelangt, so besteht dieses, wie schon erwähnt, in seiner strengen Form in der ausschließlichen Zufuhr von KH-armen Gemüsesorten und von reichlich Fett. Diese Kostform ist an sich nicht neu. Es findet sich z. B. in meinem Buche unter der Rubrik „Gemüsetage" der „strenge Gemüsetag", welcher ebenfalls nur aus Gemüse und reichlich Fett besteht. Die konsequente Durchführung ist aber neu und in vielen Fällen sehr zu empfehlen. Ich habe es im Laufe der letzten $1^1/_2$ Jahre bei einer großen Zahl von Fällen, die auf die gewöhnliche Art, d. h. durch die sog. strenge eiweißarme Kost unter Einschaltung von Gemüse- oder Hungertagen, evtl. auch unter Einschaltung von Mehlfrüchtekuren, nicht zucker- und acetonfrei zu bekommen waren, mit ausgezeichnetem Erfolg angewandt.

Es ist merkwürdig, wie leicht die meisten Kranken diese ganz ungewohnte und einförmige Kost zu nehmen bereit sind. Meine Erfahrungen stimmen in dieser Beziehung mit denen von *v. Noordens* nicht überein. In solchen Fällen sieht man dann meist in einigen Tagen oder 1—2 Wochen unter starkem Absinken der N-Ausscheidung im Harn bis auf 3—4 g Zucker und Aceton bis auf Spuren oder ganz verschwinden, wobei das Körpergewicht erhalten bleibt oder sogar langsam ansteigt. In 2 Fällen sah ich während dieser Behandlung eine ausgesprochene Xanthose auftreten.

Eine andere Frage ist, ob wir dieses Verfahren in der immerhin recht schematischen Weise, in der es *Petrén* empfiehlt, anwenden sollen und dürfen. Dagegen ist vor allem zu sagen, daß in den schweren Fällen, bei denen zur völligen Beseitigung der Hyperglykämie und der Acidose noch die häufige Einschaltung von Hungertagen notwendig ist, die N-Bilanz, wie dies ja auch aus den Analysen *Petréns* hervorgeht, negativ wird. Es ist durchaus wahrscheinlich, daß dies vorübergehend nichts schadet, es ist aber ebenso wahrscheinlich, daß es auf die Dauer nicht gleichgültig ist. So führt *Petrén* selbst einen Fall an, der nach länger durchgeführter Behandlung zwar einen normalen Blutzuckerwert hatte, aber plötzlich auf der Straße im Kollaps verstarb. Wenn *Petrén* dies als einen Herztod und nicht als einen Tod am Diabetes auffaßt, so ist dem gewiß zuzustimmen, es scheint mir aber mehr als wahrscheinlich, daß der Herztod auf die lange Eiweißunterernährung zurückzuführen ist. Der Fall erinnert verzweifelt an den bekannten *Allen*schen Jungen, der durch das Hungern zucker- und acetonfrei wurde, plötzlich aber an Entkräftung zugrunde ging.

Die strenge Form der *Petrén*schen Kostform können wir also bei schweren Fällen, die sich sonst nicht entzuckern und acetonfrei machen lassen, als ein ganz besonders wirksames Mittel zur Entzuckerung und zur Bekämpfung der Acidose betrachten. Es scheint mir durchaus gerechtfertigt, bei jedem derartigen Kranken einen solchen Versuch zu machen, nur sollte dieser Versuch nicht zu lange ausgedehnt werden. Ebenso beherzigenswert erscheint mir, wenn *Petrén* in Anlehnung an *Allen* und *Joslin* vorschlägt, dann, wenn dieses Stadium durchlaufen ist, die Kost nur ganz allmählich aufzubauen. Was aber die mildere Form der *Petrén*schen Kost anbelangt, so unterscheidet sich diese nicht mehr wesentlich von der von mir für die schwersten, vorgeschrittenen Fälle als Dauerernährung vorgeschlagenen Mehlfrüchte-Gemüsekost. Auch von mir wird das animalische Eiweiß vollständig entzogen. In den letzten Jahren habe ich den Eiweißgehalt dieser Kost noch weiter vermindert, insbesondere indem ich das eiweißhaltige Luftbrot vermindert oder ganz weggelassen habe, auch die Mehlfrüchte habe ich meist auf 4 Portionen, d. i. 120 g Mehl oder

ca. 84 g KH, herabgesetzt. Ebenso habe ich die häufige Einschaltung von halben oder ganzen Hungertagen empfohlen. Diese Kost hat noch den Vorteil, daß sie küchentechnisch viele Möglichkeiten zuläßt und daher von den Kranken auch auf lange Zeit hinaus gern genommen wird. Es wäre nur gerecht gewesen, wenn *Petren* in seinem Buche diese weitgehende Analogie erwähnt und die Rolle, welche die KH dabei spielen, anerkannt hätte.

Auch in einem anderen Punkte kann ich *Petrén* nicht ganz beistimmen, nämlich in dem Satz, daß jeder Diabetiker, bei dem der Blutzucker im nichtbehandelten Stadium nüchtern einmal den Wert von 300 mg% erreicht oder überschritten hat, diesem Verfahren mit allen seinen Entbehrungen und Einschränkungen unwiderruflich verfallen sei. Die Unhaltbarkeit dieser Klassifikation der Diabetesfälle geht schon daraus hervor, daß sich unter den Fällen *Petréns* mehrere jugendliche finden, bei denen die Krankheit bei der Feststellung des ominösen Blutzuckerwertes erst seit kurzem bestand. Nun läßt sich gerade bei solchen Kranken, die unbehandelt das Bild des schwersten Diabetes (enorme Zuckerausscheidung, Acidose trotz reichlichster KH-Zufuhr, enorme Abmagerung und Prostration der Kräfte usw.) darbieten, zeigen, daß die Assimilationskraft rasch wieder ansteigt, wenn man nur das Eiweiß in der Kost vorübergehend stark einschränkt, was schon daraus zu ersehen ist, daß sie bereits während der ersten oder zweiten Mehlfrüchtekur oder unmittelbar nachher während der folgenden Gemüsetage zuckerfrei werden, bei späteren Mehlfrüchtekuren zuckerfrei bleiben und im Verlauf von wenigen Wochen oder Monaten eine nicht unbeträchtliche „Toleranz“ für KH bei mittleren Mengen von Eiweiß gewinnen. Dabei gewinnen sie auch ihr früheres Körpergewicht und ihre frühere körperliche Leistungsfähigkeit wieder und unterscheiden sich bei rationeller Ernährung durch nichts von einem normalen Individuum. Solche Kranke sind aber ohne KH nicht aufzumästen. Ich könnte die in meinem Buche angeführten Fälle heute noch durch viele weitere Beispiele vermehren. Zwar folgt der hinkende Bote nach. Nach Jahr und Tag tritt auch bei rationeller Ernährung wieder Zucker im Harn auf, und jetzt kann der Kampf nur durch eine immer mehr zunehmende Beschränkung des zuckerbildenden Materiales (Eiweiß und KH) wirksam geführt werden. Ich kann nicht einsehen, warum man solchen Fällen nicht diese Zeit des Wiederaufblühens, natürlich unter strenger Kontrolle und Maßhalten, gönnen soll, zumal nicht bewiesen ist, daß ihre Lebensdauer dadurch verkürzt wird; die Entbehrungen kommen für solche Kranke leider zeitig genug.

Überhaupt kann ich nicht genug davor warnen, aus der Bestimmung der momentanen Stoffwechsellage, die sich aus vielen Faktoren zusammensetzt, von denen der Blutzuckergehalt im nüchternen Zustand

nur einer ist, das Wesen eines Falles beurteilen und daraus das therapeutische Handeln für lange Zeit festlegen zu wollen. Eher kann man ein Urteil wagen, wenn man die Erholungsfähigkeit des Inselapparates bei rationeller Behandlung geprüft hat, aber auch da sind Fehlschlüsse immer noch möglich.

Bei jenen Fällen von Diabetes mellitus, bei denen noch eine beträchtliche Assimilationskraft vorhanden ist oder bei denen sich im Laufe der Behandlung eine beträchtliche Erholungsfähigkeit zeigt, dürfte daher das *Petrén*sche Verfahren höchstens vorübergehend mit Vorteil Anwendung finden. Seine eigentliche Domäne sind jene Fälle, bei denen die Assimilationskraft schon stark abgesunken ist und nur eine geringe Tendenz zur Erholung zeigt. Das sind diejenigen Fälle, die ich in meinem Buch als Fälle des 3. und 4. Stadiums bezeichnet habe. Bei den Fällen des 3. Stadiums bin ich bisher so vorgegangen, daß ich unter Einschaltung zahlreicher Gemüsetage Perioden sog. strenger Kost (mit stark vermindertem Eiweißgehalt: ca. 100 g Fleisch, 2—3 Eier usw.) mit Perioden von Mehlfrüchte-Gemüsekost abwechseln ließ. Wie die am Schlusse angeführten Beispiele zeigen, kann man solche Fälle durch das *Petrén*sche Verfahren noch zucker- und acetonfrei machen und den Blutzucker auf die Norm herabdrücken. Ist dies erreicht, dann wird aber auch die Zulage von Mehlfrüchten ohne Zuckerausscheidung vertragen, besonders wenn man immer wieder Perioden der *Petrén*schen Kostform einschaltet. *Der Vorteil der Kombination beider Verfahren liegt darin, daß einerseits die ja auch bisher übliche Vorbereitung für die Mehlfrüchtekost dadurch wesentlich wirksamer gemacht wird und daß andererseits durch die Zugabe von Mehlfrüchten KH zur Assimilation gebracht und dadurch Eiweiß eingespart wird.* Aber auch bei den Fällen des 4. Stadiums, bei denen auch ich die Zufuhr animalischen Eiweißes ganz eingestellt hatte und eine ausschließliche Mehlfrüchte-Gemüsekost unter Einschaltung zahlreicher strenger Gemüsetage bzw. halber oder ganzer Hungertage durchführte, möchte ich nicht eine dauernde Durchführung der *Petrén*schen Kostform empfehlen. Sicher gelingt es, wie *Petrén* gezeigt hat, auch in solchen weitest vorgeschrittenen Fällen durch das *Petrén*sche Verfahren, den Kranken zucker- und acetonfrei zu machen. Die hierzu nötige extreme Eiweißbeschränkung zusammen mit den immer häufiger notwendig werdenden Hungertagen ist auf die Dauer ohne negative N-Bilanz unmöglich. Hier nähert sich das Verfahren *Petréns* schon sehr dem der amerikanischen Autoren. Indem sie die Gefahr des Komas bekämpfen, beschwören sie die Gefahr eines Todes an Entkräftung und Kachexie herauf. Auch hier möchte ich glauben, daß der goldene Mittelweg der richtige ist, der versucht, durch die Kombination der *Petrén*schen Kostform mit der Mehlfrüchte-Gemüsekost lieber einen

gewissen Grad von Glykosurie und Acidose in Kauf zu nehmen, dafür aber die Entkräftung länger hinauszuschieben und, um über der Theorie nicht auch den Kranken ganz zu vergessen, die schon an und für sich notwendigen Entbehrungen zu mildern.

Es scheint heute, wo die Insulinbehandlung im Sturme die Welt erobert, nahezu müßig, über die Grundlage der rein diätetischen Behandlung schwerer Fälle zu diskutieren. Wie mich bereits zahlreiche eigene Erfahrungen lehren, ist es gerade das 3. und 4. Stadium, bei dem man durch die Insulinbehandlung wunderbare Erfolge erzielen kann, die darin bestehen, daß man wieder Eiweiß und KH zur Assimilation zu bringen imstande ist. Trotzdem möchte ich eine Klärung in den Grundfragen der rein diätetischen Behandlung schwerer Fälle nicht für überflüssig halten, einerseits, weil die Insulinbehandlung nicht dauernd durchführbar ist, und andererseits, weil die Insulinbehandlung raschere und bessere Erfolge erzielt, wenn sie auf einer rationellen Diät aufgebaut ist. Diese Frage soll an anderer Stelle besprochen werden.

Vod., 29 Jahre. Eintritt in das Spital am 14. V. 1923. In der Familie niemand zuckerkrank. 1918 Müdigkeit, Hunger, Durst. 1919 Furunkel. In einem Leipziger Spital durch 4 Wochen „strenge" Kost, dann weiterhin Zulagen bis zu 300 g Brot. März 1922 wieder große Müdigkeit, Furunkeln. Während eines zweiten Spitalsaufenthaltes, angeblich nicht sehr viel Zucker im Harn, im Herbst 1922 wieder zuckerfrei. Im Dezember 1922 3,66% Zucker und Spuren von Aceton. Vor 6 Wochen außerordentliche Müdigkeit, Abnahme der Sehkraft, Appetitlosigkeit, starker Gewichtsverlust.

| Datum | Kost | Zuckerwert der Kost | Zucker | Aceton | Körpergew. |
|---|---|---|---|---|---|
| 15. V. | 150 g Fleisch, 2 Eier, 800 g Gemüse 15 g Luftbrot, 1/4 l Milch, 75 g Weißbrot . . . . . . . . | 145 | i.M. 127 | 3,6 | 58,6 |
| 16. V. | Hunger . . . . . . . . . . . . | 0 | 67,5 | 1,2 | — |
| 17. u. 18. V. | Gemüse, 1/4 l Milch, 2 Eier, 15 g Luftbrot . . . . . . . . . . . | 70 | bis 47,3 | bis 3,2 | — |
| 18.—21. V. | Mehlfrüchte-Gemüse (5 Portion.) | 155 | i. M. 75 | i. M. 3,5 | — |
| 22. V. | Gemüse, 2 Eier, 1/4 l Milch, 15 g Luftbrot . . . . . . . . . . | 70 | 54 | 2,1 | — |
| 23.—25. V. | Mehlfrüchte (7 Port.) . . . . . | 182 | bis 150 | bis 1,5 | — |
| 26. u. 27. V. | Gemüse, 2 Eier, 1/4 l Milch, 15 g Luftbrot . . . . . . . . . . . | 70 | bis 17,8 | bis 0,9 | — |
| 28. V. bis 6. VI. | Mehlfrüchte (5 Port.), Gemüse . | 155 | bis 120 | bis 2,0 | — |
| 7. VI. | Hunger . . . . . . . . . . . . | 0 | 5,9 | 1,6 | — |
| 8.—14. VI. | Gemüse, 1/4 l Milch, 15 g Luftbrot | 60 | i. M. 22 | 2,0 | 59 |
| 15.—22. VI. | Strenge Gemüsekost. . . . . . | 30 | rasch zuckerfr. | bis 0,6 | 60 |
| 23.—26. VI. | Gemüse u. 3. Port. Mehlfrüchte . | 105 | 0 | Sp. | 61 |
| 27.—29. VI. | Strenge Gemüsekost. . . . . . | 30 | 0 | bis 0,6 | — |

| Datum | Kost | Zuckerwert der Kost | Zucker | Aceton | Körpergew. |
|---|---|---|---|---|---|
| 30. VI. b. 2. VII. | Gemüse u. 4 Port. Mehlfrüchte | 130 | 0 | Sp. | 61,1 |
| 3.—5. VII. | Strenge Gemüsekost . . . . . . | 30 | 0 | Sp. | 62,4 |
| 6.—8. VII. | Gemüse u. 5 Port. Mehlfrüchte | 155 | 0 | — | 63,7 |
| 9.—11. VII. | Strenge Gemüsekost . . . . . | 30 | 0 | Sp. | 62,7 |
| 12. VII. | Gemüsekost u. 1 Ei . . . . . . | 35 | 0 | — | — |
| 13. VII. | Gemüsekost und 2 Eier . . . . | 40 | 0 | 0,5 | — |
| 14. VII. | Gemüsekost u. 2 Eier u. 200 Milch | 55 | 0 | 0,27 | — |
| 15. VII. | Gemüsekost u. 2 Eier u. 200 Milch u. 50 g Fleisch . . . . . . . | 65 | 0 | 0,46 | – |
| 16. VII. | Gemüsekost u. 2 Eier u. 200 Milch u. 80 g Fleisch . . . . . . . | 70 | 0 | 0,82 | — |
| 17. VII. | Gemüsekost u. 2 Eier u. 200 Milch u. 80 g Fleisch . . . . . . . | 70 | 0 | 0,63 | — |
| 18. VII. | Strenge Gemüsekost . . . . . . | 30 | 0 | 1,25 | 63,0 |
| 19. VII. | Gemüsekost u. 2 Eier u. 200 Milch u. 80 g Fleisch . . . . . . . . . | 70 | 0 | 0,71 | — |
| 20. VII. | Gemüsekost u. 2 Eier u. 200 Milch u. 100 g Fleisch . . . . . . . . | 75 | 0 | 0,45 | — |
| 21. VII. | Strenge Gemüsekost . . . . . . | 30 | 0 | 0,66 | — |
| 22. VII. | Gemüsekost u. 2 Eier, 200 Milch u. 100 g Fleisch, 15 g Luftbrot . . | 80 | 0 | 0,87 | — |
| 23. VII. | Gemüsekost u. 2 Eier u. 200 Milch u. 100 g Fleisch u. 15 g Luftbrot u. 200 g saures Obst . | 100 | 0 | 0,80 | — |
| 24. VII. | Gemüsekost u. 2 Eier u. 200 g Milch u. 100 Fleisch u. 15 g Luftbrot u. 200 g saures Obst u. 30 g Bohnen . . . . . . . . . . . . | 125 | 0 | 0,59 | — |
| 25. VII. | Strenge Gemüsekost . . . . . . | 30 | 0 | 0 80 | 63,5 |
| 26. VII. | Gemüsekost u. 200 Milch u. 100 g Fleisch u. 15 g Luftbrot u. 200 saures Obst u. 60 g Bohnen . . . | 150 | 9,6 | 0,80 | — |
| 27. VII. | Gemüsekost u. 200 Milch u. 100 g Fleisch u. 15 g Luftbrot u. 200 saures Obst u 60 g Bohnen . . . | 150 | 24,5 | 0,5 | 63,7 |
| 28. VII. | Strenge Gemüsekost . . . . . . | 30 | Sp. | sp. | — |

Die Fettzufuhr betrug täglich i. M. 250 g. Der Blutzucker war am 14. VII. bereits normal.

Pat. wird mit folgender Verordnung entlassen: Durch 3 Tage strenge Gemüsekost, dann durch 3 Tage Zulage von je 3 Portionen von Mehlfrüchten. Nach 2 Monaten noch zuckerfrei, arbeitsfähig Körpergewicht 64.

Aus den mitgeteilten Beobachtungen ergibt sich:

1. Daß die Mehlfrüchtekur bei ungenügender Vorbereitung nur geringen Erfolg hat;

2. daß die *Petrén*sche Kostform infolge ihres geringen Eiweißgehaltes eine ausgezeichnete Form der Vorbereitung ist;

3. daß bei annähernd gleichem Zuckerwert mittlere Mengen von KH und

minimale Eiweißmengen (6.—8. VII.) mindestens ebensogut vertragen werden wie mittlere Mengen von Eiweiß und geringe KH-Mengen (26. u. 27. VII.);

4. daß bei Zulage von KH zur strengen Gemüse-Fettkost leichter Gewichtsansatz zu erzielen ist als bei Gemüse-Fettkost allein.

Kram, 32 Jahre. Eintritt 18. VI. 1923.

Seit 2 Monaten große Müdigkeit, Durst, vermehrtes Hungergefühl, schlechter Schlaf. Abmagerung, Pruritus vulvae. Sehkraft herabgesetzt, schlechte Heilung kleiner Wunden, hat bisher nicht rationell gelebt.

| Datum | Kost | Zuckerwert der Kost | Zucker | Aceton | Körpergew. |
|---|---|---|---|---|---|
| 18.—19. VI. | 150 g Fleisch, 2 Eier, $^1/_4$ l Milch, 75 g Weißbrot, 800 g Gemüse, 15 g Luftbrot | 145 | i. M. 100 | 1,21 | 49,1 |
| 20. VI. | Hunger | 0 | 49 | 1,0 | — |
| 21. VI. | Strenge Gemüsekost | 30 | 10,7 | 1,1 | 49,9 |
| 22. VI. | Strenge Gemüsekost | 30 | Sp. | 0,7 | 49,4 |
| 23. VI.—4. VII. | Strenge Gemüsekost | 30 | 0 | i. M. 0,5 | 49,5 |
| 5.—7. VII. | Gemüsekost u. 3 Port. Mehlfrüchte | 105 | 0 | Sp. | 49,9 |
| 8.—11. VII. | Strenge Gemüsekost | 30 | 0 | bis 1,1 | 51 |
| 12.—14. VII. | Gemüsekost u. 4 Port. Mehlfrüchte | 130 | 0 | bis Sp. | 51,8 |
| 15.—17. VII. | Strenge Gemüsekost | 30 | 0 | Sp. | 52,0 |
| 18.—20. VII. | Gemüsekost u. 5 Port. Mehlfrüchte | 155 | 0 | Sp. | 51,8 |
| 21.—23. VII. | Strenge Gemüsekost | 30 | 0 | bis 0,4 | — |
| 24. VII. | Gemüsekost u. 1 Ei | 35 | 0 | 0,34 | — |
| 25. VII. | Gemüsekost u. 1 Ei u. 50 g Milch | 39 | 0 | — | 52 |
| 26. VII. | Gemüsekost u. 2 Eier u. 50 g Milch | 44 | 0 | — | — |
| 27. VII. | Gemüsekost u. 2 Eier u. 50 g Milch u. 50 g Fleisch | 54 | Sp. | 0,66 | 51,1 |
| 28. VII. | Strenge Gemüsekost | 30 | Sp. | 1,48 | — |
| 29. VII.-1. VIII. | Gemüsekost u. 5 Port. Mehlfrüchte | 155 | ca. 2 g | bis 0,24 | 52,5 |
| 2. VIII. | Strenge Gemüsekost | 30 | 0 | ø | Sp. |

Fettzufuhr täglich 250 g. Später an einzelnen Tagen vorsichtig Zulage von 1—2 Eiern, geringe Mengen Fleisch und Rahm und sehr kleinen Mengen von Brot. Pat. bleibt zuckerfrei. Beim Austritt, 16. VIII., 54 kg.

Diese Beobachtung zeigt:

1. Die rasche Entzuckerung durch die Eiweißentziehung;

2. die Wichtigkeit der Vorbereitung für eine Mehlfrüchtekur durch eiweißärmste Kost. Die Kur vom 18.—20. VII. mit 5 Port. Mehlfrüchte wird glatt vertragen, während bei der Kur von 29. VII. bis 1. VIII., der eine kurze Periode mit Eiweißzulage vorangegangen ist, schon Zucker auftrat;

3. die gute Wirkung der KH-Zulage auf die Gewichtszunahme.

---

(Aus der Medizinischen Klinik Basel [damaliger Direktor: Prof. *W. His*].)

# Über den Gaswechsel bei Zwergwuchs, verglichen mit dem von Kindern ähnlicher Größe und ähnlichen Gewichtes.

Von

**Prof. R. Staehelin und Prof. A. Gigon.**

Die Versuche, über die hier berichtet werden soll, wurden seinerzeit angestellt, um Vergleichsmaterial für die Versuche an einem thyreoidektomierten Knaben (vgl. die Arbeit von *Staehelin*, *Hagenbach* und *Nager* in diesem Bande) zu erhalten. Obschon in der Zwischenzeit sehr viele Untersuchungen über den Gaswechsel im Kindesalter von anderen Seiten erschienen sind, halten wir es doch für richtig, unsere Resultate mitzuteilen, da sie einen Beitrag zur Frage der Beziehung zwischen Gaswechsel und Körpergewicht bzw. Körperoberfläche und zwischen Gaswechsel und Alter liefern und da die Untersuchungen des Energieumsatzes bei Zwergwuchs immer noch spärlich sind.

Die Versuche wurden in der *Jaquet*schen Respirationskammer[1]) der Basler Medizinischen Klinik angestellt. Um dem Grundumsatz möglichst nahezukommen, wurden die Versuche in den Nachtstunden angestellt. Die Patienten erhielten als Abendmahlzeit eine Suppe, die aus einer halben Maggi-Erbsensuppentafel hergestellt wurde (22 g mit etwa 0,08 g N, 11—12 g Kohlenhydrat, 1,5 g Fett und 80 bis 85 Calorien). Dann wurden sie in die Kammer gebracht und nach 1—2 Stunden mit der Entnahme der Luftproben begonnen.

Die Patienten schliefen meistens gut, allerdings nicht die ganzen 13 Stunden, und waren natürlich nicht so ruhig wie eine gut eingeübte Versuchsperson während eines halbstündigen Versuches mit dem *Zuntz*schen Apparat. Sie verhielten sich aber meistens sehr ruhig. Die Resultate können deshalb als gute Vergleichswerte mit dem Versuch am strumektomierten Knaben dienen und sind unter sich gut vergleichbar.

---

[1]) Beschreibung bei *Jaquet*, Ein neuer Apparat zur Untersuchung des respiratorischen Stoffwechsels beim Menschen. Verhandl. d. naturforsch. Ges. in Basel **15**, 252. 1903; und bei *Staehelin*, Die Bestimmung der Wasserdampfausscheidung in Verbindung mit dem *Jaquet*schen Respirationsapparat. Ebenda **19**, 100. 1907.

Bei den noch im Fluß befindlichen Auffassungen über die verschiedenen Formen von Zwergwuchs halten wir es für notwendig, über unsere beiden untersuchten Patientinnen etwas genauere Angaben zu machen, da die einfache Angabe der Diagnose in den Publikationen nicht genügt, um späteren Bearbeitern der Pathologie des Zwergwuchses den Vergleich des Energieverbrauches bei dessen verschiedenen Formen zu ermöglichen.

1. Rosa J., 19jährige Näherin, auf der Medizinischen Klinik vom 15. V. 1906 bis 13. I. 1907. Diagnose: Zwergwuchs, Schwäche und Contracturen der Muskulatur.

*Anamnese:* In der Familie keine besondern Krankheiten. Alle Angehörigen von normalem Wuchs und normaler Körperbeschaffenheit. Pat. weiß nichts über ihr Gewicht bei der Geburt. Sie weiß auch nicht, wann sie gehen lernte. Sie weiß nur, daß sie, als sie mit 7 Jahren in die Schule kam, einen Kopf kleiner war als die andern Schülerinnen und daß die Lehrerin sie auf den Arm nehmen mußte, wenn sie an der Tafel schreiben sollte. Sie war immer sehr klein und schwach und fiel wegen ihrer Schwäche oft um. Sie konnte wegen ihrer Schwäche auch nur sehr wenig die Schule besuchen, lernte gut lesen, aber nur mangelhaft schreiben. Als Kind litt sie an Masern und Keuchhusten, mit 3 Jahren an Krämpfen im ganzen Leib. 6mal hatte sie Erysipel. Mit 14 Jahren litt sie an Gelenk- und Muskelrheumatismus. Auch in den letzten Jahren hat sie an Schmerzen in den Gelenken und Muskeln gelitten. Schon während der Schulzeit zeigte sich eine Versteifung der Glieder. Im Lauf der Zeit nahm die Steifigkeit so zu, daß sie nicht mehr stehen und gehen konnte. Aufrechtes Sitzen machte ihr aber keine Mühe. Vor 4 und vor 3 Jahren erlitt sie infolge ungeschickten Fallens einen Bruch des linken bzw. des rechten Oberschenkels oberhalb des Knies. Sie mußte jedesmal lange liegen und lernte das Gehen nachher nicht mehr so gut wie früher. Seit 1 Jahr liegt sie meistens im Bett, und seit dieser Zeit wurden die Glieder steif und krumm.

Seit einigen Monaten leichte Schmerzen auf der linken Brust- und Rückenseite, ziehende Schmerzen in Vorderarmen und Beinen in der Nacht. Seit einem Monat Herzklopfen. Menses traten mit 14 Jahren zum erstenmal auf, kamen dann noch einmal, nachher aber nicht mehr.

*Status praesens:* Körperlänge auf ebenem Bett liegend mit gestrecktem Bein 121 cm, stehend $115^1/_2$ cm. Körpergewicht beim Spitaleintritt 20 kg, beim Austritt 24,5 kg. Der Körperbau entspricht etwa dem eines 6jährigen Kindes. Schädel im Verhältnis zum Körper etwas groß, etwas dolichocephal. Etwas vorspringende Stirnhöcker. Nasenwurzel etwas eingesunken. Thorax: Leichte Kyphoskoliose. Thorax im Sagittaldurchmesser ziemlich tief im Verhältnis zur Breite. Deutlicher Rosenkranz, sonst keine rachitischen Veränderungen. Extremitäten zart, Muskulatur schlecht entwickelt. Hände und Füße proportioniert, keine Auftreibungen der Gelenke. Maße: Oberarme (Akromion bis Epicondylus externus humeri) links 23, rechts 22 cm. Epicondylus externus bis Processus styloides ulnae beiderseits 16 cm. Processus styloides ulnae bis Ende des 3. Fingers links 12, rechts 13 cm. Länge des Oberschenkels vom Trochanter major bis zum Epicondylus externus links 28, rechts 26 cm. Länge des Unterschenkels $25^1/_2$ bis 26 cm. Conjugata externa 14 cm. Distanz der Spinae $15^1/_2$, der Cristae 18 cm.

Haut etwas blaß, aber nicht atrophisch, am Rumpf schuppend und ekzematös. Mammae vollkommen infantil. Achselhaare fehlen vollständig, Schamhaare fast vollkommen. Zähne sehr schlecht entwickelt, Schneideflächen ausgezackt.

An der linken Halsseite unterhalb des Kieferwinkels ein großes Drüsenpaket, weiter unten zahlreiche wenig vergrößerte Drüsen.

Von den innern Organen ist mit Ausnahme einer geringfügigen Bronchitis, die später vollständig zurückging, nichts zu erwähnen.

Temperatur in den ersten 4 Wochen subfebril, später immer normal. Pulsfrequenz immer hoch, meist um 100 Schläge.

Beim Spitaleintritt waren die Arme in den Ellbogen etwas gebeugt und konnten weder aktiv noch passiv vollständig gestreckt werden. Stärker war die Contractur in den Knien. Die Füße wurden in leichter Spitzfußstellung gehalten und konnten nur wenig über die Mittelstellung hinaus dorsal gebeugt werden. Auch die Bewegungen im rechten Hüftgelenk waren etwas eingeschränkt. Im warmen Bade konnten die Contracturen etwas überwunden werden, und mit der Zeit gelang es durch Bäderbehandlung, Massage und Übung die Arme wieder vollständig, die Beine leidlich beweglich zu machen, so daß die Pat. schließlich an Krücken gut gehen, sich auf- und niedersetzen konnte usw. Doch ermüdete sie immer sehr rasch.

Die Schilddrüse war als walnußgroßer, ziemlich derber Knoten in der Mittellinie oberhalb der Thoraxapertur fühlbar. Der Halsumfang betrug $27^1/_2$ cm.

Die im Lauf des Spitalaufenthaltes durchgeführte Schilddrüsenbehandlung zeigte keinerlei Wirkung.

Die Kenntnisse waren, entsprechend der Schulbildung, mangelhaft, dagegen die Intelligenz normal, die Psyche etwas kindlich.

*Röntgenbilder* wurden von den Händen, Knien, Fußgelenken und Füßen angefertigt. Am auffallendsten sind die Bilder der Kniegelenke. Hier sieht man außer einer allgemeinen Kalkarmut der Knochen hauptsächlich in der Diaphyse der Tibia eine ganze Reihe von Knochenstreifen, die der Epiphysenlinie parallel laufen. Sie sind bis an den Rand des Bildes, d. h. $4^1/_2$ cm von der Epiphysenlinie entfernt, zu sehen. Diese „Perioststreifen“ deuten auf eine intermittierende Unterbrechung des Wachstums hin, offenbar handelt es sich um *infantilistischen Zwergwuchs (intestinalen Infantilismus* nach *Herter?).* Die Epiphysen sind gut ausgebildet, von der Diaphyse durch eine 2—5 mm breite, unregelmäßig begrenzte Epiphysenlinie getrennt. In den Fußgelenken sind die Verhältnisse ganz ähnlich, nur ist die Zahl der Perioststreifen auf 4—5 mehr oder weniger deutliche Streifen beschränkt, von denen die am meisten von der Epiphysenlinie entfernte in einer Distanz von $1^1/_2$ cm von dieser liegt. Die Füße sehen im ganzen wie verkleinerte Füße von Erwachsenen aus. Die Epiphysenlinien sind größtenteils noch erhalten. Namentlich machen aber die Hände den Eindruck von proportionierten etwas schlanken Erwachsenenhänden, während die Epiphysenlinien überall noch erhalten sind mit Ausnahme der proximalen Enden des 2. bis 5. Metakarpale auf beiden Seiten. Sämtliche Handwurzelknochen sind ausgebildet wie beim Erwachsenen.

*Tabelle I.*

Gaswechsel von Rosa J., 19 Jahre. 121 cm. 22,8 kg (Oberfläche 0,878 qm).

| | $CO_2$ g | $O_2$ g | R.Q. |
|---|---|---|---|
| 20—22 Uhr | 29,66 | 24,46 | 0,88 |
| 22—24 „ | 30,58 | 25,52 | 0,87 |
| 24— 2 „ | 30,00 | 25,80 | 0,85 |
| 2— 4 „ | 30,82 | 23,96 | 0,94 |
| 4— 6 „ | 28,05 | 24,87 | 0,82 |
| 6— 8 „ | 29,29 | 26,64 | 0,78 |
| | 178,85 | 151,25 | |
| pro St. | 14,85 | 12,60 | |

Die Resultate der Gaswechseluntersuchungen (Tabelle I) sollen im Zusammenhang mit den anderen Fällen besprochen werden. Hier sei nur darauf hingewiesen, daß keinerlei spezifisch dynamische Wirkung der während des Tages aufgenommenen Nahrung mehr erkennbar ist. Das Fehlen der spezifisch dynamischen Wirkung würde nach *Plaut* u. a. für Hypophysenausfall charakteristisch sein, doch fehlen noch genügend Erfahrungen[1]). Die Patientin verhielt sich sehr ruhig und schlief meistens.

2. Emilie W., geb. 1857. 1. Spitalaufenthalt 22. IV. bis 20. V. 1908 wegen Gastroenteritis acuta mit rasch vorübergehenden subfebrilen Temperaturen. 2. Aufenthalt vom 30. IX. bis 22. XI. 1911 wegen Bronchitis acuta. 3. Aufenthalt vom 22. II. bis 26. IV. 1913 wegen Bronchitis acuta.

Die Pat. gab an, von jeher klein gewesen zu sein und nie Menses gehabt zu haben. Sie maß im Jahr 1908 128 cm und wog 32,2 bis 33,5 kg, als sie am 10. IX. 1918 starb, wurde bei der Sektion eine Länge von 122 cm und ein Gewicht von 22 kg festgestellt. In den Jahren 1911 und 1913 betrug das Körpergewicht 32 bis 35 kg. Kopf und Rumpf fielen noch in den Bereich des Normalen, dagegen waren die Extremitäten auffallend kurz und etwas gekrümmt. Achsel- und Schamhaare waren gut entwickelt.

Im Jahr 1908 war an den Lungen nichts Besonderes aufgefallen. Dagegen zeigte sich 1911 und 1913 unterhalb der rechten Clavicula eine leichte Schalldifferenz mit verschärftem Atemgeräusch. An der Auskultationsstelle der Aorta hörte man ein leises systolisches Geräusch. Die Röntgenaufnahme ergab einen vom Mittelfeld ausgehenden rundlichen, etwas wellig begrenzten intensiven Schatten, der nach oben bis zur Clavicula, nach außen bis nahe an den Thoraxrand, nach unten bis etwas unterhalb der Mitte reichte. Da die Durchleuchtung in verschiedenen Richtungen ein Aneurysma ausschließen ließ, wurde die Diagnose per exclusionem auf einen gutartigen Lungentumor gestellt. Die Pat., die unterdessen im Pfrundhaus versorgt war, starb dort am 10. IX. 1918, und die Sektion ergab einen großen Tumor, der anscheinend der rechten Lunge angehörte, bei dem aber die genauere Untersuchung ergab, daß es sich um eine, durch einen dünnen atrophischen Stiel mit der Schilddrüse in Verbindung stehende intrathoracische Struma handelte. Außerdem ergab aber die Sektion auch noch das Fehlen der Hypophyse, an deren Stelle sich ein Hohlraum fand[2]).

Intelligenzdefekte ließen sich nicht nachweisen, dagegen hatte ihr Benehmen etwas ausgesprochen Kindliches.

Da die Hypophyse bei der Sektion gefehlt hat, wir aber nicht wissen, ob sie überhaupt einmal vorhanden war, liegt es am nächsten, diesen Fall als hypophysären Zwergwuchs aufzufassen. Dadurch erscheint der Fall ungeeignet als Vergleich mit normalen Individuen von verschiedener Größe und Schwere, aber dieser Einwand gilt schließlich für alle Individuen mit Zwergwuchs. Jedenfalls hat hier die Gaswechseluntersuchung keinen abnorm geringen Wert ergeben, den man auf Hypophysenmangel zurückzuführen geneigt wäre.

---

[1]) Den von mir in der Zeitschr. f. klin. Med. **65**, 425. 1908 veröffentlichten Fall von Fettsucht, bei dem der Grundumsatz niedrig, die spezifisch dynamische Wirkung verzögert war, möchte ich nachträglich am ehesten als Dystrophia adiposogenitalis deuten. *Staehelin.*

[2]) Der anatomische Befund ist von *K. Mayer* im Zentralbl. f. Chirurg. 1919, Nr. 24 veröffentlicht. Das Röntgenbild wird von Dr. *M. Lüdin* in den Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. veröffentlicht werden.

*Tabelle II.*

Gaswechsel von Emilie W., 50 Jahre. 128 cm. 33,5 kg (Oberfläche 1,077 qm).

| | $CO_2$ g | $O_2$ g | R.Q. |
|---|---|---|---|
| 20—22 Uhr | 40,09 | 33,20 | 0,88 |
| 22—24 „ | ? | ? | |
| 24— 2 „ | 39,20 | 33,01 | 0,87 |
| 2— 4 „ | 37,20 | 33,13 | 0,82 |
| | 116,49 | 99,34 | |
| pro St. | 19,41 | 16,56 | |

Tabelle II, die die Resultate der Gaswechseluntersuchung wiedergibt, enthält nur 3 Perioden mit einer Unterbrechung. Diese ist durch Verunglücken der Analyse ausgefallen, und der Versuch mußte morgens 4 Uhr abgebrochen werden, weil die Patientin anfing, unruhig zu werden. Die Sauerstoffzahlen der drei brauchbaren Perioden zeigen eine bemerkenswerte Übereinstimmung. Das ist deshalb auffallend, weil sich wenigstens in der ersten Periode noch der gaswechselsteigernde Einfluß der Nahrung hätte geltend machen sollen. Vielleicht hängt das Fehlen einer spezifisch dynamischen Wirkung mit dem Hypophysenmangel zusammen.

Auf die Gleichmäßigkeit der Sauerstoffzahlen möchten wir deshalb besonders Gewicht legen, weil es beweist, daß die Patientin sich sehr ruhig verhalten haben muß (was auch die Beobachtung während des Versuches schon ergeben hatte). Wir haben hier also den reinen Grundumsatz bestimmt, was für die Deutung des Versuches von großer Bedeutung ist.

*Tabelle III.*

Gaswechsel von Frieda E., 10 Jahre. 131 cm. 27,7 kg (Oberfläche 1,010 qm).

| | $CO_2$ g | $O_2$ g | R.Q. |
|---|---|---|---|
| 22—24 Uhr | 35,24 | 31,01 | 0,83 |
| 24— 2 „ | 32,91 | 27,44 | 0,87 |
| 2— 4 „ | 35,22 | 28,85 | 0,89 |
| 4— 6 „ | 33,12 | 28,55 | 0,88 |
| 6— 8 „ | 32,50 | 28,81 | 0,82 |
| | 168,99 | 144,66 | |
| pro St. | 16,90 | 14,47 | |

In Tabelle III sind die Resultate des Versuches an einem gesunden 10jährigen Mädchen wiedergegeben, das fast gleich groß und schwer war wie der von *Staehelin*, *Hagenbach* und *Nager* untersuchte strumektomierte Knabe und fast gleich groß, aber leichter als unsere zweite Patientin. Da die Patientin von Versuchsbeginn an schlief, kann die hohe Zahl der ersten Periode nicht auf Muskeltätigkeit bezogen werden,

sondern muß als Ausdruck der spezifisch dynamischen Wirkung der vorher genossenen Nahrung angesehen werden. Merkwürdig ist der Abfall der Werte in der zweiten Periode.

*Tabelle IV.* Gaswechsel von Josephine St., $7^1/_2$ Jahre. 114 cm. 21,4 kg (Oberfläche 0,819 qm).

| | $CO_2$ g | $O_2$ g | R.Q. |
|---|---|---|---|
| 24—2 Uhr | 31,87 | 32,67 | 0,71 |
| 2—4 „ | 24,33 | 21,25 | 0,83 |
| 4—6 „ | 33,84 | 27,55 | 0,89 |
| 6—8 „ | 32,78 | 30,64 | 0,78 |
| | 122,82 | 112,11 | |
| pro St. | 15,35 | 14,01 | |

Tabelle IV enthält die Resultate der Untersuchung bei einem $7^1/_2$ jährigen Mädchen, das unserer ersten Patientin an Gewicht nahekommt, aber etwas kleiner ist. Das Kind hatte vor 13 Wochen Scharlach durchgemacht und war völlig wiederhergestellt. Zwei Perioden von 8 Uhr abends bis Mitternacht wurden ausgeschaltet, weil das Kind unruhig war. Von Mitternacht an schlief es fast ununterbrochen. Deshalb ist der Anstieg des Sauerstoffverbrauchs bis zum Morgen merkwürdig. Der hohe Wert der ersten Periode ist offenbar der Ausdruck der spezifisch dynamischen Nahrungswirkung.

*Der Vergleich der Werte bei den verschiedenen Versuchspersonen* geht aus Tabelle V hervor, in der zum besseren Vergleich mit anderen Untersuchungen die Zahlen für Sauerstoff und Kohlensäure in Kubikzentimeter pro Minute umgerechnet sind und die Berechnung für Gaswechsel und Wärmeproduktion auf die Gewichts- und Oberflächeneinheit durchgeführt ist. Da bei den Kindern die ersten Nachtstunden den Einfluß der spezifisch dynamischen Wirkung noch erkennen lassen und die Werte zudem nicht vollständig sind, haben wir nur die 6 letzten Nachtstunden genommen, die in allen Versuchen dem Grundumsatz entsprechen dürften.

Die Wärmeproduktion bei der Patientin Rosa J., bei der die Stickstoffausscheidung im Urin untersucht wurde (sie betrug 4,37 g in 12 Stunden), wurde in gleicher Weise berechnet wie bei dem strumektomierten Knaben in der nachfolgenden Mitteilung, bei den anderen Individuen unter Annahme eines kalorischen Wertes von 4,825 Calorien per Liter, was dem durchschnittlichen respiratorischen Quotienten entspricht.

Die Körperoberfläche wurde nach der *Du Bois* schen Formel berechnet, die aus sehr genauen Messungen abgeleitet worden ist und neben dem Gewicht auch die Körperlänge als Faktor enthält, und zwar in höherer Potenz als das Gewicht. Die Formel ergibt einen mittleren Fehler

von ± 1,5%, im Maximum von 3%, während die *Meeh*sche Formel, die bekanntlich nur das Körpergewicht enthält und deshalb prinzipiell falsch ist, Fehler bis 36% ergeben kann. Nach der *Meeh*schen Formel würden wir bei den 3 ersten Patientinnen eine Wärmeproduktion von 1163—1179 Cal. pro Quadratmeter berechnen, also sehr gut übereinstimmende Werte, bei der $7^1/_2$ jährigen Josephine St. 1289 Cal. pro Quadratmeter, also 10% mehr als bei den anderen.

*Tabelle V.* Gaswechsel und Wärmeproduktion in den sechs letzten Nachtstunden.

| Name | Alter | ccm $CO_2$ | | | ccm $O_2$ | | | Calorien | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | pro Min. | pro Min. u. kg | pro Min. u. qm | pro Min. | pro Min. u. kg | pro Min. u. qm | in 6 Std. | pro 24 Std. | pro kg u. 24 Std. | pro qm u. 24 Std. | pr[illegible] qm[illegible] St[illegible] |
| Rosa J. . . . | 19 Jahre | 125,0 | 5,480 | 142,3 | 146,7 | 6,435 | 167,1 | 254,1 | 1014 | 44,9 | 1166 | 48[illegible] |
| Emilie W. . . | 50 Jahre | 162,5 | 4,850 | 150,8 | 192,8 | 5,755 | 179,0 | 335,0 | 1340 | 40,0 | 1244 | 51[illegible] |
| Frida E. . . . | 10 Jahre | 139,5 | 5,036 | 138,1 | 167,2 | 6,038 | 165,6 | 290,2 | 1161 | 41,9 | 1149 | 47[illegible] |
| Josephine St. | $7^1/_2$ Jahre | 129,0 | 6,026 | 157,5 | 154,4 | 7,216 | 188,6 | 268,2 | 1073 | 50,1 | 1311 | 54[illegible] |

Wenn wir die Zahlen der Tabelle V miteinander vergleichen, so sehen wir, daß die absoluten Werte für Kohlensäureproduktion, Sauerstoffverbrauch und Wärmebildung bei den annähernd gleich großen und gleich schweren Rosa J. und Josephine St. trotz dem Altersunterschied gut übereinstimmen, daß aber sonst die absoluten Werte stark differieren, daß sie dagegen eine gute Übereinstimmung zeigen, wenn man sie auf die Körperoberfläche berechnet. Hier beträgt die Differenz zwischen den beiden Kindern 14%, die Zahlen für die beiden Erwachsenen mit Zwergwuchs liegen zwischen denen der Kinder. Vergleichen wir dagegen die Werte pro Kilogramm Körpergewicht, so erhalten wir viel größere Unterschiede. Sie betragen für die Kohlensäureproduktion 27,5, für Sauerstoffverbrauch und Wärmebildung 25%. Die mittlere Wärmeproduktion unserer Versuchsperson beträgt auf den Quadratmeter 1216 Calorien in 24 Stunden, also in der Stunde 50,6 Calorien, die größte Abweichung von diesem Mittelwerte 8%.

Diese Übereinstimmung würde dafür sprechen, daß bei Menschen verschiedenen Alters die Wärmeproduktion der Körperoberfläche annähernd proportional ist, wie es *Rubner* behauptet hatte und wie es neuerdings wieder von *Lusk* angenommen wird. Die Zahlen sind aber viel größer als die Werte, die wir beide bei Selbstversuchen im gleichen Apparat festgestellt hatten. *Staehelin* hatte 1430 Calorien in 24 Stunden = 832 pro Quadratmeter, *Gigon* 1684 Calorien in 24 Stunden = 863 pro Quadratmeter festgestellt. Selbst wenn wir berücksichtigen, daß wir beide einen sehr geringen Grundumsatz hatten (*Staehelin* 10% weniger, *Gigon* 8% weniger, als nach den Tabellen von *Harris und Benedict* zu erwarten wäre),

bleibt die Differenz noch groß. Daß der Unterschied allein durch verschiedene Muskeltätigkeit der Versuchspersonen zu erklären wäre, erscheint uns nach dem bereits Erwähnten unwahrscheinlich. Daß etwa der Einfluß vorhergehender Nahrungsaufnahme die Werte der 4 Individuen erhöht hätte, wird durch den Vergleich der Zahlen in den einzelnen Perioden (Tabelle I—IV) widerlegt. Viel wahrscheinlicher erscheint uns, daß das Oberflächengesetz nur dann eine (vielleicht nur scheinbare) Gültigkeit besitzt, wenn auch die Körpergröße eine ähnliche ist, wie es bei unseren 4 Versuchspersonen der Fall war. Das geht aus der Tabelle IV hervor, die unsere Versuchsergebnisse mit den Werten vergleicht, die man nach den aus großen Versuchsreihen abgeleiteten Formeln verschiedener Autoren erwarten müßte.

*Tabelle VI.*

Wärmeproduktion, verglichen mit dem nach verschiedenen Autoren berechneten Calorienbedarf bei gleicher Größe, gleichem Gewicht und gleichem Alter.

| | | Tatsächliche Calorien-produktion | Berechneter Calorienbedarf nach | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | *Harris* und *Benedict* | *Benedict* und *Talbot* | *Dreyer* | *Aub* und *Du Bois* |
| Rosa J. . . . . | 19 Jahre | 1024[1]) | 1008,1 | | 906,5 | 801 |
| Emilie W. . . | 50 „ | 1342 | 978,5 | | 1215,9 | 931 |
| Frieda E. . . . | 10 „ | 1161 | 1115,6 | 992 | 1088,4 | 1212 |
| Josephine St.. . | $7^1/_2$ „ | 1073 | 1040,5 | 835 | 994,1 | 1061 |

An dieser Zusammenstellung fällt zunächst auf, daß je nach der angewandten Formel recht verschiedene Werte für den Calorienbedarf von Individuen von der Größe und dem Gewicht unserer Versuchspersonen als normal angenommen werden. Entsprechend stimmen auch unsere Resultate mehr oder weniger gut. Die beste Übereinstimmung findet sich mit den Werten von *Harris* und *Benedict* mit Ausnahme der Versuchsperson Emilie W., die mit einer 37% zu hohen Wärmeproduktion aus der Reihe herausfällt. Im Durchschnitt gleichmäßiger ist die Übereinstimmung mit der *Dreyer*schen Formel. Dieser gegenüber sind die Werte aller unserer Versuchspersonen zu hoch, und zwar bei den Kindern um 7—8%, bei der dickeren Erwachsenen um 10%, bei den mageren Erwachsenen um 13%. Hieraus geht hervor, daß die Berechnung des normalen Grundumsatzes auf Grund solcher Formeln immer etwas unsicher ist. Am nächsten läge die Annahme, daß die Formel von *Harris und Benedict* die richtigste ist, daß in ihr aber der Altersfaktor mit einem verhältnismäßig zu großen Abzug darin in Rechnung

[1]) Mit Hilfe der Stickstoffausscheidung berechnet. Die Berechnung durch Multiplikation des Sauerstoffverbrauchs mit 4,825 wie bei den andern Individuen würde 1009 Calorien ergeben.

gestellt ist (vgl. hierüber *Lusk* und *Aub* und *Du Bois*). Dazu ist zu bemerken, daß die Zahl der Individuen über 40 Jahre unter dem Material, aus dem die Formel berechnet ist, etwas klein ist.

Die Formeln, nach denen der Calorienbedarf berechnet wurde[1]), unterscheiden sich durch die verschiedene Berücksichtigung des Alters, der Körpergröße und des Gewichtes. *Harris* und *Benedict* geben eine empirische Formel, die alle Faktoren enthält, nach *Benedict* und *Talbot* ist der Calorienbedarf pro Kilogramm Körpergewicht für jedes Lebensjahr des Kindes eine Konstante, nach *Aub* und *Du Bois* der Calorienbedarf pro Quadratmeter Oberfläche für jedes Alter, wobei sie für die Oberflächenberechnung die *Du Bois*sche Formel anwenden.

Beim Vergleich der Werte für die einzelnen Versuchspersonen fällt vor allem auf, daß unsere Zahlen bei den Kindern mit den berechneten Zahlen (mit Ausnahme der *Benedict-Talbot*schen) gut übereinstimmen — die größte Abweichung gegenüber den *Dreyer*schen Zahlen beträgt 8%, gegenüber den anderen 4% —, daß dagegen die Abweichung bei den Erwachsenen viel größer ist. Unsere Werte sind durchweg höher, die Abweichung beträgt bei Rosa J. 1,6—28%, bei Emilie W. 10—44%. Dieser Unterschied ist sicher nicht zufällig und kann nicht etwa durch größere Unruhe der erwachsenen Personen bedingt sein, da diese sich ebensogut ruhig verhielten wie die Kinder und die Einzelzahlen, speziell bei Emilie W., so gleichmäßig sind, daß dieser Einwand dahinfällt, sondern wir müssen ihn dadurch erklären, daß eben die Zahlen der Literatur für den Zwergwuchs keine Geltung besitzen. *Beim Zwerg erscheint nach unseren Untersuchungen die Wärmeproduktion, auf die Körperoberfläche bezogen, gleich wie bei Kindern ähnlicher Größe und ähnlichen Gewichtes.*

Das stimmt mit den Resultaten *Rubners*, der bei einem 6,6 kg schweren Zwerg einen gleich großen Energiebedarf (1231 Cal. pro Quadratmeter) fand wie bei einem gleich schweren Säugling. Dagegen fanden *Mc Crudden* und *Lusk* bei einem 17 jährigen Patienten mit intestinalem Infantilismus, der 113,3 cm maß und 21,3 kg wog, einen Grundumsatz von 775 Cal. pro Quadratmeter. Allerdings ist dabei die Oberfläche nach der *Meeh*schen Formel berechnet. Berechnet man sie nach *Du Bois*, so erhält man 901 Cal. pro Quadratmeter und 24 Stunden und 38 Cal. pro Quadratmeter und Stunde, was den Werten von *Aub* und *Du Bois* für Erwachsene entspricht.

Endlich ist noch zu erwähnen, daß *Rahel Plaut* 5 Patienten mit Zwergwuchs untersucht hat. Die Größe betrug 131—135 cm, das Gewicht 30,2 bis 55,5 kg, das Alter 22—51 Jahre. Von den 3 Männern zeigt ein Fall der zweiten Mitteilung, der als genuiner Zwergwuchs bezeichnet wird, eine Vermehrung des Grundumsatzes (aus dem Sauer-

[1]) Alle Formeln, ebenso die Tabellen von *Harris* und *Benedict*, sind abgedruckt bei *Carpenter* und bei *Grafe*.

stoff berechnet) um 11% gegenüber dem, was nach *Harris und Benedict* zu erwarten wäre. Bei den beiden anderen Fällen der zweiten Mitteilung, einem Mann mit Kyphoskoliose und Rachitis und einer Frau mit „Wachstumsstörung der Beine aus unbekannter Ursache", stimmt der Grundumsatz mit der Berechnung nach *Harris und Benedict* sehr gut überein. Von den Fällen der ersten Mitteilung zeigt der primordiale Zwerg gegenüber dem aus den „Prediction tables" interpolierten Wert eine Abweichung von —8%, die hypophysäre Zwergin eine solche von —35%.

Nach Abschluß der Arbeit erschien das Buch von *Zondek* über die Krankheiten der endokrinen Drüsen (Berlin: Julius Springer 1923), in dem eine Reihe von Gaswechseluntersuchungen mitgeteilt sind, die *Loewy* und *Zondek* am Zwerg angestellt haben. Sie ergaben (Seite 215f.) beim chondrodystrophischen und beim rachitischen Zwerg einen Sauerstoffverbrauch, der relativ größer ist als der bei gleichaltrigen Erwachsenen, aber niedriger als bei gleichgroßen Kindern.

Die Oberfläche wurde nach der *Meeh*schen Formel berechnet. Berechnet man sie nach der *Du Bois*schen Formel und setzt man als kalorischen Wert für 1 l $O_2$ entsprechend dem respiratorischen Quotienten 4,755 bzw. 4,884 ein, so erhält man für den chondrodystrophischen Zwerg 1196, für den rachitischen 1268 Cal. pro Quadratmeter.

Wenn wir davon sprechen, daß das Oberflächengesetz auch hier gilt, so soll das nicht bedeuten, daß wir die Wärmeproduktion als Funktion der Körperoberfläche (etwa gar im Sinne ihrer abkühlenden Funktion) betrachteten. Der Energieumsatz ist nur das Resultat von Faktoren, die mit zunehmender Körpergröße und zunehmendem Gewicht in ähnlicher Weise zunehmen wie die Oberfläche. Wir bekommen nämlich eine ähnliche Übereinstimmung, wenn wir unsere Resultate mit den *v. Gruber*schen Zahlen vergleichen, der von einer ganz anderen Basis ausgeht.

*v. Gruber* hat festgestellt, daß die Wärmeproduktion, bezogen auf 1 cm Körperlänge, eine große Konstanz zeigt, namentlich wenn man Personen mit gleichem Staturindex (Quadratwurzel aus dem Verhältnis von Gewicht und Länge, multipliziert mit 1000, dividiert durch die Länge) vergleicht. Wenn wir aus seiner Tabelle I die Mittelzahlen für gleichen Staturindex aller Altersklassen (nicht das Mittel für jede Altersklasse, das nur bei 17—20 Jahren einen geringen Anstieg zeigt) mit unseren Patienten vergleichen, so erhalten wir

| | Wärmeproduktion pro cm Körperlänge | Staturindex | nach *Gruber* | Differenz |
|---|---|---|---|---|
| Rosa J. . . | 8,46 | 113 | 8,62 | —2% |
| Emilie W. . | 10,48 | 126 | 9,80 | +7% |
| Frieda E. . | 8,86 | 111 | 8,62 | +3% |
| Josephine St. | 9,41 | 123 | 9,03 | +4% |

Wir erhalten also auch hier eine gute Übereinstimmung und sehen, daß auch nach dieser Berechnungsweise die Wärmeproduktion zwischen Zwergen und gleich großen erwachsenen Individuen keinen Unterschied zeigt.

Über den Einfluß der Nahrung, bei der sowohl *McCrudden* und *Lusk* als auch *Plaut* keinen Unterschied in der spezifisch dynamischen Wirkung fanden, können wir aus unseren Versuchen leider keine genaueren Schlüsse ziehen, da einige Versuchsperioden verlorengingen. Nur bei Rosa J. haben wir die ununterbrochene Zahlenreihe von 12 Stunden, und hier läßt sich merkwürdigerweise im Gegensatz zum strumektomierten Knaben, der in der nachfolgenden Arbeit mitgeteilt ist, keine spezifisch dynamische Wirkung erkennen.

### *Zusammenfassung.*

Bei 2 weiblichen Individuen mit Zwergwuchs ergab die Untersuchung des Gaswechsels in der *Jaquet*schen Respirationskammer die gleiche Wärmeproduktion für die Einheit der Körperoberfläche wie bei 2 Kindern von ähnlichem Gewicht und ähnlicher Körperlänge.

---

### Literatur.

*Carpenter*, Tables, Factors and formules for computing respiratory Exchange, Carnegie Institution of Washington, Publ. Nr. 303. 1921. — *McCrudden* und *Lusk*, Journ. of biol. chem. **13**, 447. 1913. — *Dreyer*, Lancet **2**, 290. 1920. — *Gigon*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **141**, 1. 1911. — *Lusk*, Fundamental Ideas Regarding Basal Metabolism. Journ. of the Americ. med. assoc. **77**, 250. 23. VII. 1921. — *Plaut*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **139**, 285. 1922; und **142**, 266. 1923. — *Rössle*, Wachstum und Altern. München 1923. — Außerdem die in der nachfolgenden Mitteilung von *Staehelin*, *Hagenbach* und *Nager* angeführte Literatur.

(Aus der medizinischen, chirurgischen und otologischen Klinik in Basel [damalige Direktoren: Prof. *His*, Prof. *Enderlen* und Prof. *Siebenmann*].)

# Gaswechselversuche an einem strumektomierten Knaben.

Von

Prof. **R. Staehelin**, Dr. **E. Hagenbach** und Prof. **F. Nager.**

Die Versuche, die in den Jahren 1905 und 1906 angestellt wurden, sind nicht früher veröffentlicht worden, weil wir das Schicksal des Patienten weiter verfolgen und in späteren Jahren wieder Stoffwechselversuche mit ihm anstellen wollten, und weil wir hofften durch ausgedehntere Respirationsversuche an Individuen mit Zwergwuchs und an Kindern ein besseres Vergleichsmaterial zu erhalten. Beides war nicht im gewünschten Maße möglich, aber unterdessen hat sich durch die ausgedehnten Gaswechseluntersuchungen in vielen Ländern eine Fülle von Zahlen angesammelt, die uns die Beurteilung der Wärmeproduktion bei unserem Patienten erlaubt.

Die Veröffentlichung scheint uns gerade jetzt aktuelles Interesse zu besitzen, da die Untersuchung des Gaswechsels bei *Basedow*scher und anderer Struma als wichtig anerkannt ist und sogar für die Indikationsstellung zur Operation als ausschlaggebend erklärt wird, und da das Fahnden auf thyreogene Symptome bei allen möglichen Krankheiten modern ist. Fälle wie der unsrige, der den Ausfall an Schilddrüsenfunktion mit der Eindeutigkeit eines physiologischen Versuches zu studieren erlaubt, sind heutzutage selten, da man bei der Strumektomie die Ausfallserscheinungen vermeiden gelernt hat. Gerade solche Fälle dienen aber dazu, unsere Kenntnisse der Schilddrüsenfunktion beim Menschen zu vertiefen.

An unserem Patienten konnten wir einige Beobachtungen über die verschiedenen Symptome des Schilddrüsenmangels, namentlich über das Verhältnis der Stoffwechselstörung zu den übrigen Ausfallserscheinungen machen, die die nachträgliche Mitteilung des Falles erwünscht erscheinen lassen.

## 1. Krankengeschichte.

H., Ernst, geb. 1892, Schuhmacherssohn.

*Anamnese*: Der Pat. ist das 4. von 12 Kindern, darunter 2 Paar Zwillinge. Der Vater ist gesund, die Mutter leidet an starker *Struma*, sowie auch ein 9jähriger Knabe.

In der Kindheit war der Pat. immer zart und hat früher Pertussis und Masern durchgemacht. Er hatte 2 Kröpfe, die vor 3 Jahren auswärts operiert wurden. Als 10jähriger Knabe trug er die Kragen des Vaters. Seit der Operation, über welche uns in dankenswerter Weise folgender ärztlicher Bericht ausgestellt wurde, sei der Knabe nicht mehr so ganz normal.

„E. H. kam als äußerst bleicher und zarter Knabe zur Operation wegen ausgedehntem zum Teil substernal sitzendem, stark vascularisiertem Kolloidkropf mit beträchtlichem Stridor und Atmungsbehinderung. Beide Hälften der Struma waren kolloid degeneriert. Die Operation war blutig, der vorher schon stark anämische Knabe war nach der Operation fast kollabiert, so daß ihm eine Kochsalzinfusion gemacht werden mußte, die nachher ‚abscedierte'. Die vor der Operation schon alterierte Stimme war nach der Operation tonlos und eine laryngologische Untersuchung bei dem ängstlichen und eigensinnigen Knaben nicht möglich. Phonierübungen brachten dann wieder etwas Klang in die Stimme.

Bei der Operation hatte sich nur sehr wenig normale Thyreoidsubstanz im linken Lappen gezeigt, sie wurde selbstverständlich soviel wie möglich erhalten, und von einer totalen Thyreoidektomie kann nicht gesprochen werden. Der Knabe hatte schon vor der Operation etwas vom Bilde der Kachexie."

Die Hauptklagen des Pat. sind heute: Atemnot und große Unruhe nachts; bei jeder Erregung treten Anfälle von Erstickung auf, jede Anstrengung führt zu Dyspnöe ohne wesentliche Cyanose.

Seit der Operation, gibt die Mutter spontan an, sei die Haut auffallend trocken und spröde geworden, auch erscheine sie viel blaßgelber als vorher. Der Pat. lernt nicht mehr so gut und mußte in der Schule 1 Jahr sitzen bleiben. Geistig ist er viel phlegmatischer geworden; auch das Wachstum ist zurückgeblieben, vorher war er proportioniert, jetzt ist er der Kleinste seiner Klasse. Seit der Operation besteht auffallend starker Haarwuchs. Appetit sehr gering. Stuhl und Urin ohne Besonderheiten.

*Status* beim Eintritt in die Basler otolaryngologische Klinik am 13. VI. 1905: Schwach entwickelter Knabe. Länge 133 cm, Gewicht 26,4 kg.

Hände und Füße immer kühl, leicht cyanotisch. Haut runzelig, aber ohne Myxödem. Kopf- und Rumpfhaut trocken, welk, ohne Turgor und ohne Rigidität, überall in dünnen, stark schuppenden Falten abhebbar. Subcutis ohne Besonderheit, namentlich ohne Anzeichen von Ödem. An manchen, dem Druck ausgesetzten Stellen ist die Haut verdickt und rissig.

Haare borstig und struppig, blond. Der ganze Körper trägt einen leichten Besatz von blonden lanugoartigen Haaren, besonders stark ausgebildet in der Intercapsulargegend; Achselhöhlen und Mons veneris haarlos.

Gesichtsfarbe blaß mit gelblichem Kolorit. Züge entschieden eingefallen, schlaff. Nasenwurzel mindestens mittelbreit, Andeutung von hoher Sattelnase, resp. konkavem Nasenrücken, die Einsekung aber entspricht der Gegend der Nasenwurzel. Lippen nicht besonders wulstig. Mimik sehr reduziert, der Knabe ist apathisch und sieht gleichgültig in die Welt hinaus.

Bei der geringsten Anstrengung tritt zu der gewöhnlich geräuschlosen Atmung ein anfangs leichter, später deutlich werdender inspiratorischer *Stridor* auf. Der Pat. vermeidet jede größere Anstrengung und macht daher einen sehr apathischen Eindruck. *Stimme* hell; ungebrochene Kopfstimme, keine Spur von Heiserkeit. *Sprache* langsam und deutlich, ohne Fehler. Auf die Aufforderung laut zu zählen, zählt der Pat. leisen Tones möglichst viele Zahlen in einem Atemzug, alsbald erfolgt dann eine stridoröse Inspiration, desgleichen beim lauten Lesen. Im *Schlafe* ist ein sehr starker, auf große Distanzen hörbarer pfeifender *Stridor* vorhanden (Aspiration der Stimmbänder resp. perverse Stimmbandaktion), der bei offenem Fenster

die ganze Nachbarschaft stört, aber ohne Cyanose, es ist ein starkes Seufzen von bedeutender Intensität. Der Mund wird dabei offen gehalten; wird der Mund vom Beobachter geschlossen, so ist der Stridor weniger laut. Der Pat. zeigt überhaupt große Schlafsucht; wird er tagsüber ins Bett gebracht, so schläft er ungestört durch den Betrieb im Zimmer sehr bald ein.

*Charakter* durchaus gutartig, gutmütig, nicht reizbar.

*Kopf*: Gut beweglich, Facialis funktioniert gut, obschon die Mimik beim Sprechen fast fehlt und die Nasolabialfalten ganz verstrichen sind und die Umgebung der Augen ganz glatt erscheint. *Augen* ohne Besonderheiten. *Ohren*: beidseitig normale Trommelfelle. Hörweite 18 bzw. 22 m für Flüstersprache. *Naseninneres* ohne Besonderheiten, keine auffallende Trockenheit. *Mund*: Anämie der Schleimhäute, Zunge wulstig, etwas Tremor.

*Hals* schmal und dünn, trägt eine unregelmäßige V-förmige, stellenweise strahlige Narbe. Diese ist mit dem Unterhautgewebe adhärent, macht die Bewegungen des Kehlkopfes mit.

*Herz*: Normale Grenzen. Töne rein. *Puls* 60—80, an der A. radialis kaum zu fühlen, auch an der Carotis nur schwach. *Lungen* und *Abdomen* ohne Besonderheiten.

*Temperatur* nicht deutlich herabgesetzt, Maximum während der Beobachtungszeit bis 16. VI. 37,0°. *Urin* sehr hell, strohgelb, spezifisches Gewicht 1006. Reaktion sauer. *Reflexe* schwach normal.

*Laryngoskopische Untersuchung*: Larynxeingang normal. Beide Stimmbänder sind in der Ruhe bis auf eine schmale Medianspalte genähert, bei der Phonation bewegen sie sich ganz leicht und mehr gegen die Mitte, so daß dann ein schmaler vibrierender Spalt sichtbar wird, bei tiefer Inspiration aber bewegen sie sich nicht lateralwärts, es finden im Gegenteil teilweise perverse Aktionen der Stimmbänder statt. Das Bild entspricht einer doppelseitigen Rekurrensparese (nicht -paralyse) resp. doppelseitigen Posticuslähmung. Die Diagnose wurde gestellt auf doppelseitige Recurrens- resp. Posticusparese bei strumipriver Kachexie.

Am 19. VI. wurde Pat. auf die *medizinische Klinik* verlegt, zum Zweck der Ausführung von *Stoffwechselversuchen*. Die Beobachtung ergab keine Änderung im Zustand. Das Körpergewicht schwankte zwischen 25,02 und 26,51 kg und betrug am 19. VIII. 25,77 kg.

Zur Beurteilung der Skelettentwicklung wurden *Röntgenaufnahmen der Hände* gemacht. Auf diesen war noch nichts von Sesambeinen zu sehen, dagegen war der Knochenkern des Os pisiforme deutlich und auch der Hamulus des Os hamatum angedeutet. Auffallend war die Kleinheit und einfache Form des Naviculare, Lunatum, Multangulum majus und minus. Form und Größe dieser Knochen entspricht am meisten den 11 jährigen Knaben *Åkerlunds*, doch ist zu bemerken, daß unter *Åkerlunds* 13 jährigen Knaben sich ein Fall findet, der in Form und Größe ganz ähnliche Handwurzelknochen aufweist wie unser Pat., während allerdings speziell das Naviculare unseres Pat. so klein und dreieckig erscheint wie sonst nur bei 10 jährigen *Åkerlunds*, und selbst unter diesen sind 2 Fälle mit größerem und mehr langgestrecktem Naviculare. Die Größe der Mittelhandknochen und der Phalangen entsprach der Körpergröße des Knaben.

Die von *Dieterle* bei kongenital athyreoidischen Menschen gefundene dunkle Linie, die *Dieterle* bei der mikroskopischen Untersuchung als queren Knochenbalken wieder antraf, fehlt auf den Aufnahmen. Doch konnte sie *Hagenbach* bei thyreoidektomierten Katzen im Röntgenbild auch nicht erkennen, obwohl sie mikroskopisch nachzuweisen war.

Am 22. VIII. 1905 wurde Pat. auf die *chirurgische Klinik* verlegt und hier am gleichen Tag eine *Implantation von Schilddrüsengewebe* vorgenommen. Einige

etwa 3 daumennagelgroße Scheibchen einer enucleierten Struma wurden in eine subcutane Tasche etwas unterhalb und außerhalb der rechten Mammilla eingenäht. Pat. erholte sich gut, wurde nach allgemeinem Urteil etwas aufgeweckter und munterer. Der nächtliche Stridor blieb unverändert. Bei der Entlassung am 26. IX. 1905 war die implantierte Struma noch als Knoten fühlbar.

Am 8. XII. 1905 trat Pat. die *medizinische Klinik* ein. Das Körpergewicht betrug 24,2 kg, im übrigen war der Status gleich wie im Juni, außer daß an der Raphe scroti einige Haare vorhanden waren, sonst fehlten Achsel- und Schamhaare völlig. Vom implantierten Schilddrüsengewebe war nichts mehr zu fühlen.

Der Appetit war in der ersten Zeit des Klinikaufenthaltes sehr gering, die Zunge immer belegt, häufig trat Erbrechen auf. Trotz allen Versuchen einer vorsichtigen Überernährung stieg das Körpergewicht bis zum 28. XII. nur auf 24,8 kg. Von da an gingen die Verdauungsstörungen zurück, das Erbrechen hörte auf, der Appetit hob sich, das Körpergewicht stieg bis zum 10. I. auf 25,8 kg. Die Körpertemperatur stieg von durchschnittlich 35,7 am Morgen und 36,6 am Abend auf durchschnittlich 36,5 bzw. 36,7. Der nächtliche Stridor war noch gleich, bei gerinfügigen Anstrengungen, sogar beim Herumgehen im Zimmer, beim langen Sprechen, beim Aufsagen von Zahlenreihen trat ein lauter Stridor auf. Die Dyspnöe verhinderte jegliche ernstere Beschäftigung, deshalb wurde Pat. am 15. I. zur Tracheotomie auf die chirurgische Klinik verlegt.

16. I. 1906. *Tracheotomie*, in Narkose, dabei sehr schwere Asphyxie. Erfolg des Eingriffes sehr gut. Atmet viel besser. Thyreoidinbehandlung.

23. I. 1906. *Excision der letzten Implantationsnarbe* und *Wiedereinnähen von frischem Thyreoideagewebe.* Die mikroskopische Untersuchung der Narbe ergab keine Reste mehr vom implantierten Schilddrüsengewebe. Während des Aufenthaltes auf der chirurgischen Klinik betrug das Körpergewicht 23 kg.

24. I. 1906. Entlassung nach Hause mit Sprechkanüle unter Mitgabe von Thyreoideatabletten, die Pat. zu Hause nehmen sollte.

24. II. 1906. Beim Reinigen der Sprechkanüle kann sie nicht mehr von der Mutter des Pat. eingeführt werden. Auf der Klinik gelingt dies leicht. Vom 2. implantierten Gewebe ist noch subcutan ein mandelgroßes Stück fühlbar.

Vom 26. XI. bis Ende Ende Dezember 1906 war Pat. wieder mit einer kurzen Unterbrechung zur *Stoffwechseluntersuchung* und Behandlung auf der medizinischen Klinik. In der Zwischenzeit hatte er die Schilddrüsentabletten anfangs nur unregelmäßig, bald gar nicht mehr genommen. Er hatte sich gut an die Sprechkanüle gewöhnt und sich wohl und munter gefühlt. In der Schule sei er gut nachgekommen, zu Hause weniger schläfrig gewesen als früher. Die Untersuchung ergab keine wesentlich anderen Befunde als früher, außer daß man einen kleinen *Strumaknoten* fühlen konnte. Die Hände waren etwas weniger cyanotisch und nicht mehr ganz so kühl wie früher, der Puls an der Radialis etwas besser zu fühlen als früher, die Frequenz immer noch 60. Der Gesichtsausdruck war etwas lebhafter und munterer, die Mimik etwas besser. Die Messung der Körperlänge ergab 134,6, also ein Wachstum von 1,6 cm. Pat. konnte mit offener Kanüle auch bei körperlicher Anstrengung gut atmen, beim Sprechen schloß er die Kanüle, und die Stimme zeigte nichts Abnormes. Nur erfolgte zwischen längeren Sätzen jeweils eine etwas mühsame, leicht stridoröse Inspiration. Von dem implantierten Schilddrüsengewebe war nichts mehr zu fühlen. Das Körpergewicht betrug am 26. XI. 27,3 und sank bis Ende Dezember auf 26,5 kg.

Im Jahr 1912 hatte der eine von uns Gelegenheit, den Pat. wiederzusehen. Er hatte trotz unserem Rat nie mehr Schilddrüse genommen, war aber trotzdem gewachsen und maß jetzt 150 cm. Der Appetit war normal, der Ernährungszustand ziemlich gut, die Haut glatt, der Lanugoüberzug verschwunden. Die ge-

schlechtliche Entwicklung war aufgetreten, das Aussehen der Genitalien, die Achsel- und Schambehaarung normal. Es hatte sich wieder ein ziemlich erheblicher Kropf gebildet. Die Trachealkanüle trug er immer noch und war mit ihrer Funktion beim Atmen und Sprechen zufrieden.

Nach Mitteilung der Mutter des Pat. ist der Kropf weiter gewachsen und hat zu schwerer Atembehinderung und am 15. X. 1919 zu plötzlichem Tod geführt.

### *Epikrise zur Krankengeschichte.*

Daß es sich um eine Kachexia strumipriva handelt, geht aus der Krankengeschichte einwandfrei hervor. Allerdings soll der Knabe schon vor der Operation „etwas von dem Bilde der Kachexie" gehabt haben, aber von der Operation an, die mit 10 Jahren vorgenommen wurde und die offenbar sehr schwierig war, blieb das Wachstum zurück und trat Kachexie ein. Wir müssen einen zum mindesten teilweisen Ausfall der Schilddrüsenfunktion annehmen, der bis Ende 1906 angedauert hat. Die zwei Implantationen von Schilddrüsengewebe hatten nur einen sehr geringen und vorübergehenden Erfolg. Dagegen trat eine spontane Besserung ein, wie aus dem Ergebnis der Stoffwechseluntersuchung hervorgeht, und zwar offenbar durch Regeneration von Schilddrüsengewebe, gleichzeitig mit der Ausbildung einer neuen Struma. Die Wiederherstellung war aber zuerst nur unvollkommen, denn die im Dezember 1906 eingeleitete Thyreoidinbehandlung hatte noch eine starke Wirkung auf den Stoffwechsel. Später besserte sich der Zustand weiter, es trat stärkeres Wachstum ein, und schließlich entwickelte sich Patient ganz normal mit Ausnahme seiner zu geringen Körpergröße. Diese Besserung ist auf die Neubildung von Schilddrüsengewebe zu beziehen, die sich ja auch in dem Wiederauftreten eines Kropfes äußerte.

Unser Fall unterscheidet sich in verschiedener Hinsicht von den Schilderungen, die wir vom Krankheitsbild der Kachexia thyreopriva besitzen. Eine der besten Darstellungen ist immer noch die von *Ewald*, und die neuere Zeit hat diesem klinischen Bild keine neuen Züge hinzugefügt (vgl. die Monographie *Crottis*), während die Symptome der Schilddrüsenexstirpation bei Tieren in massenhaften Untersuchungen studiert wurden (vgl. *Biedl*, *Falta* und namentlich die neueste Zusammenfassung bei *Crotti*). Was an unserem Falle in erster Linie auffällt, ist *das Fehlen von irgendwelchen Schwellungen* im Sinne des Myxödems, die überall als Frühsymptome erwähnt werden und die nach *Plummer* auftreten sollen, sobald der Grundumsatz durch Schilddrüsenausfall um 15—17% gesunken ist, die aber auch z. B. in einem Fall von Hypothyreoidismus *Korczynskis* fehlten. Unser Patient hatte nie Schwellungen, die Haut fühlte sich durchaus nicht dick an, von den gewöhnlich beobachteten Eigentümlichkeiten hatte sie nur die Sprödigkeit und Schuppung. Auch die Störungen des *Nervensystems*, die Verlangsamung des Denkvermögens, die Gedächtnisstörungen und die Apathie waren auffallend

gering. Wir konnten überhaupt keine wesentliche Störung beobachten, und nur aus der Angabe der Mutter wissen wir, daß der Knabe müder und phlegmatischer wurde und in der Schule zurückblieb, wobei übrigens die Atmungsstörung infolge der Posticuslähmung zu berücksichtigen ist. Diesen relativ geringfügigen Störungen steht nun *das vollkommene Aufhören des Wachstums* und die *Kachexie* gegenüber. Der Patient hatte nicht nur die Körperlänge, sondern auch das Gewicht eines 10-jährigen, recht mäßig genährten Knaben. Nun ist allerdings bekannt, daß die psychischen Störungen längere Zeit bis zu ihrer völligen Entwicklung brauchen, aber seit der Operation waren doch schon 3 Jahre verflossen. Das Entscheidende scheint uns, daß die Schilddrüsenexstirpation nicht vollständig war, also eine kleine Menge von Schilddrüsensekret produziert wurde, die offenbar genügte, um eine noch verhältnismäßig gute Funktion des Nervensystems zu ermöglichen, die aber für Wachstum und Stoffwechsel nicht ausreichte.

Im gleichen Sinne spricht die Erholung unter der Entstehung eines neuen Kropfes und unter Darreichung von Schilddrüsensubstanz. Namentlich aus den Ergebnissen der Respirationsversuche werden wir sehen, daß der Stoffwechsel sich sehr viel stärker verändert hat als die nervös psychischen Symptome.

Eigentümlich sind auch die *Verdauungsstörungen*, das Erbrechen und die Appetitlosigkeit im Dezember 1905. In der Literatur haben wir keine Angaben über derartige Symptome gefunden, sondern nur Beobachtungen von Obstipation. Es ist deshalb möglich, daß bei unserem Patienten eine Verdauungsstörung vorlag, die mit der Strumektomie nichts zu tun hat. Es ist aber auch möglich, daß der Ausfall des Schilddrüsensekretes, das ja offenbar die Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems erhöht, schuld an diesen Verdauungsstörungen war. Wir können uns denken, daß ein nur teilweises Fehlen des Sekretes die Erregbarkeit nicht in allen Teilen des vegetativen Nervensystems gleichmäßig herabsetzt, so daß die Erregbarkeit einzelner Apparate relativ überwiegt und dadurch eine vermehrte Reizbarkeit gegen Qualität oder Quantität der Nahrung entsteht. Eine solche Überempfindlichkeit könnte in unserem Falle die Ursache dafür sein, daß die Nahrungsaufnahme den Energiebedarf nicht überstieg und es deshalb zu keiner Anlagerung von Körpersubstanz, zu keiner myxödematösen Schwellung kam.

Eine besondere Besprechung verlangt noch die *Stimmbandlähmung* und ihre Behandlung.

Das laryngoskopische Bild sowohl, sowie auch die klinischen Symptome ergaben eine Lähmung der Stimmritzenerweiterer, die als Posticuslähmung bezeichnet wird. Es handelte sich um eine schlaffe Lähmung, denn die Atmung war möglich gewesen, solange an die Respiration keine großen Anforderungen gestellt wurden; bei der geringsten Anstrengung jedoch trat der charakteristische Stridor

bei der Inspiration auf. Bezeichnend war ferner die Sprache des Pat., immer darauf gerichtet möglichst viel Worte in einem Atemzug auszusprechen; dementsprechend klang sie kraftlos und ohne Modulation. Im Spiegelbild standen die Stimmbänder schlaff in Paramedianstellung, zwischen Mittel- und Kadaverstellung, so daß die Stimmritze schmal oval schien. Die Phonation erfolgte unter symmetrischer Adduktionsbewegung, bei gewaltsamer Inspiration wurden die Stimmbänder gegen die Mittellinie angesaugt, während bei kräftiger Respiration perverse Aktion der Stimmlippen beobachtet werden konnte. Weiterhin war der Atemtypus während der Nacht sehr auffallend. Im wachen Zustand erfolgte die Respiration in der Ruhe vollkommen geräuschlos; sobald Pat. aber schlief, trat ein sehr lauter heulender Stridor bei der Inspiration auf, der nicht nur die Nachtruhe der Mitkranken hinderte, sondern weit in die Umgebung hörbar war. *Semon*[1]) erklärt diese Erscheinung dadurch, daß im Schlafe die Atmung viel tiefer wird, weil sie automatisch erfolgt, daher tritt auch die Ansaugung der Stimmlippe viel stärker hervor, so daß letztere durch den inspiratorischen Luftstrom in Schwingung versetzt werden. Sobald Pat. jedoch erwacht, hört der Stridor auf, denn es wird aktiv die Atmung flacher, oberflächlicher, aber auch häufiger vorgenommen.

Ätiologisch kommt für die Posticusparese die Struma in Betracht. Die Krankengeschichte ergibt aber, daß die Stimme schon vor der Operation schwach und die Atmung etwas stridorös war. Nach der Strumektomie bestand vorübergehend Aphonie; spätere Phonierübungen brachten letztere teilweise zum Verschwinden. Wir müssen daher für diese Posticusparese den operativen Eingriff, oder vielmehr den erschwerten Heilungsverlauf und die damit verbundene Narbenbildung verantwortlich machen.

Was nun die Therapie anbetrifft — denn die Eltern hatten uns den Knaben wegen der erschwerten Atmung und des nächtlichen Stöhnens gebracht — so konnte nicht erwartet werden, daß eine Änderung des Zustandes sich mit der Zeit einstellen würde, waren doch 3 Jahre seit der Operation vergangen. Von jedem Eingriff am Nerv (Plastik des Ner. recurrens oder einseitige Durchschneidung) mußte abgesehen werden, weil sonst die normale Phonation gelitten hätte, ebensowenig konnte aus dem gleichen Grunde eine einseitige Exstirpation eines Stimmbandes in Frage kommen. Es blieb nur die Tracheotomie mit Gebrauch einer Ventil- oder Sprechkanüle, die dann auch den gewünschten Erfolg hatte. Pat. wurde von da an viel lebhafter und beweglicher, bei kräftiger Inspiration sowie auch während der Nacht atmete er durch die Kanüle und ertrug diesen Zustand viele Jahre ohne Beschwerden, und ohne daß eine Disposition zu Bronchitiden aufgetreten wäre.

## 2. Gaswechselversuche.

Bei unseren Kranken zeigte schon die Beobachtung der Nahrungsaufnahme, daß es sich um eine Herabsetzung der Wärmeproduktion handeln mußte, denn bei einer Kost, deren Energiewert auf weniger als 1000 Calorien geschätzt werden mußte, nahm er an Gewicht nicht ab.

Um den Energiehaushalt genauer festzustellen, wurden Respirationsversuche angestellt. Die ersten Versuche wurden im Juli und August 1905 vorgenommen, als noch keine Schilddrüsentherapie stattgefunden hatte. Ein weiterer Versuch wurde am 28.—29. November 1906 angestellt, nachdem in der Zwischenzeit verschiedene Behandlungsmethoden (Einpflanzung von Schilddrüse, Verabreichung von

[1]) *Semon*, Heymanns Handbuch der Laryngologie, Abt. Kehlkopf, S. 734.

Schilddrüsentabletten) versucht worden waren, die Behandlung aber seit Ende Februar 1906 ausgesetzt war. Der letzte Versuch fand am 28.—29. Dezember 1906 nach 4 wöchiger Behandlung mit Schilddrüsentabletten statt.

### *a) Methodik.*

Die Versuche wurden mit dem *Jaquet*schen Respirationsapparat der Basler medizinischen Klinik vorgenommen, dessen Prinzip darin besteht, daß ein Luftstrom durch die kleine Kammer, in der die Versuchsperson sitzen oder liegen kann, durchgesaugt wird und eine aliquote Probe der Abstromluft zur Bestimmung des $CO_2$- und $O_2$-Gehaltes gewonnen wird. Es ist also möglich, $CO_2$-Ausscheidung und $O_2$-Aufnahme während längerer Perioden zu bestimmen. Außerdem wurde meist die Wasserdampfausscheidung bestimmt, und zwar in den Versuchen im Jahr 1905 durch Hygrometer, die im Ein- und Abstrom eingeschaltet waren, 1906 durch direkte Wägung, indem das Wasser zum größten Teil in Kühlgefäßen niedergeschlagen und der Luftstrom zur vollständigen Absorption durch Chlorcalcium geleitet wurde.

Die Einzelheiten der Methodik brauchen hier nicht beschrieben zu werden, da sie in den Publikationen von *Jaquet* und *Staehelin* ausführlich geschildert sind. Es sei nur erwähnt, daß die Perioden, während deren die Luftproben zur Analyse gesammelt wurden, in den ersten Versuchen auf 1, in den späteren auf 2 Stunden ausgedehnt wurden. Ferner ist zu berücksichtigen, wie groß die Fehlergrenzen sein können. *Jaquet* hatte in seinen Kontrollversuchen eine Genauigkeit bis auf 5% gefunden, bei der Kombination mit der Wasserdampfbestimmung fanden wir in den Kontrollversuchen bei Anwendung der Wasserbestimmung mit Hygrometern Fehler in der $CO_2$- und $O_2$-Bestimmung von $\pm$ 3,5%, bei Anwendung der besseren Wasserbestimmungsmethoden 1—2% $CO_2$ und $O_2$ weniger als berechnet. Doch setzen sich diese Kontrollversuche aus mehreren Perioden zusammen, für die einzelnen 2stündigen Perioden dürften somit die Fehler etwas größer sein. Die Kontrolle der Wasserbestimmung ergab bei Anwendung des Hygrometers Fehler von 10—15%, mit der Absorptionsmethode bis zu 5,6%.

Ein Versuch gestaltete sich folgendermaßen: Sobald der Pat. in der Kammer war, wurde die Türe luftdicht zugeschlossen und die Ventilation in Gang gesetzt. Eine Stunde später begann die Entnahme der Luftproben. Die Ablesungen an der Gasuhr wurden anfänglich alle 10 Min., später halbstündlich vorgenommen, da sich das als vollkommen genügend erwies.

### *b) Versuche im Juli und August 1905 vor der Schilddrüsenbehandlung.*

Der Plan war, den respiratorischen Stoffwechsel bei gewöhnlicher Nahrung während 24 Stunden zu untersuchen. Da uns aber damals so lange dauernde Versuche noch nicht möglich waren, wurden die Versuche jeweils während eines Bruchteiles des Tages vorgenommen, so daß wir durch Kombination ein Bild vom Stoffwechsel eines ganzen Tages erhalten.

Der 1. Versuch wurde am 4. VII. morgens 6—9 Uhr vorgenommen, der nächste am 25. VII. abends 7 Uhr begonnen und am 26. VII. morgens 7 Uhr beendet, der 3. dauerte am 3. VIII. von 1 Uhr mittags bis 8 Uhr abends, der 4. am 8. VIII. von 7 Uhr morgens bis 2 Uhr mittags.

Während der Versuchsperioden genoß Pat. folgende *Nahrung*, die der der übrigen Tage gleich war: Morgens 8 Uhr 250 ccm Milch und 30 g Zwieback, 10 Uhr 30 Min.

1 Teller Suppe aus 1 Portion Maggi-Suppenwürfel. Mittags 12½ Uhr 70 g Kalbfleisch mit 10 g Butter und 30 g Makkaroni (trocken gewogen). Nachmittags 4 Uhr 250 g Milch, 20 g Zwieback. Abends 7 Uhr 1 Teller Suppe aus ½ Portion Maggi-Suppenwürfel. Diese Nahrung enthielt schätzungsweise 8,1 g N[1]) und entsprach etwa 1080 Calorien.

Das *Gewicht* des Knaben betrug (ohne Kleider gewogen) am 4. VII. 25,6 kg, am 25. bis 26. VII. 26,1 kg, am 3. VIII. 25,8, am 8. VIII. 25,7, also im Mittel 25,9 kg.

Während der einzelnen Versuche verhielt sich der Knabe verschieden. Im Nachtversuch vom 25. auf den 26. Juni schlief er meist ruhig, drehte sich im Schlaf bisweilen um, wachte 2- oder 3 mal auf, schlief aber bald wieder ein. Wir werden also in den Nachtstunden Werte vor uns haben, die beinahe der völligen Körperruhe entsprechen. Auch während der anderen Versuche schlief er häufig, meist saß er aber ziemlich ruhig da, betrachtete durch die Fenster des Apparates die Vorgänge im Zimmer, schaute Bilder an oder zeichnete. Die Zahlen sind also nicht ohne weiteres vergleichbar mit den Werten für den absoluten Ruhe- und Nüchternzustand von Kindern, die von anderen Untersuchern gefunden wurden (größte Versuchsreihen siehe bei *Benedict und Talbot*, dort auch die übrige Literatur), aber auch nicht mit denjenigen von *Sonden* und *Tigerstedt*, bei denen die Kinder noch unruhiger waren, am ehesten noch mit denen *Rubners* und *Olins*, bei denen offenbar das Maß der Körperbewegung ein ähnliches war wie in unseren Versuchen.

Die Resultate sind in der Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle I. Juli-August 1905.

Gewicht 25,9 kg, Größe 133 cm, Oberfläche (nach der Duboisschen Formel) 0,993 qm.

| Zeit | $CO_2$-Produktion g | $O_2$-Verbrauch g | Resp.-Quot. | Wasserabgabe g |
|---|---|---|---|---|
| 7—9 | 20,01 | 19,05 | 0,764 | — |
| 9—11 | 23,60 | 20,18 | 0,851 | — |
| 11—13 | 25,06 | 23,13 | 0,788 | — |
| 13—15 | 23,90 | 20,96 | 0,829 | — |
| 15—17 | 26,23 | 22,56 | 0,845 | 21,27 |
| 17—19 | 26,44 | 22,32 | 0,862 | 20,84 |
| 19—21 | 23,46 | 19,76 | 0,863 | 21,54 |
| 21—23 | 21,16 | 17,99 | 0,855 | 16,62 |
| 23—1 | 20,44 | 18,14 | 0,819 | 19,68 |
| 1—3 | 18,86 | 18,59 | 0,738 | 15,69 |
| 3—5 | 20,68 | 19,04 | 0,790 | 12,61 |
| 5—7 | 21,55 | 19,64 | 0,798 | 11,69 |
| Total | 271,39 | 241,36 | | |
| 19—7 | 126,15 | 113,16 | | 97,83 |

[1]) In Fleisch, Makkaroni und Zwieback wurde der N direkt bestimmt, in der Milch das Fett.

Aus der Tabelle geht auf den ersten Blick der geringe Gaswechsel hervor. Der gesamte Sauerstoffverbrauch beträgt, auf die Minute berechnet, 117,3 ccm, also wenig mehr als *Magnus-Levy* und *Falk* bei einem $2^1/_2$jährigen Kind fanden. Und doch haben wir in 117,3 ccm nicht nur den Grundumsatz, sondern den Gesamtumsatz in 24 Stunden.

Wenn wir die *einzelnen Perioden* betrachten, so finden wir Unterschiede, aber nicht in dem Sinne, daß wir eine spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrung und eine der Erwartung entsprechende Steigerung des Gaswechsels durch Körperbewegung erkennen könnten. In der Nachtperiode, in der der Knabe, wenn er auch nicht immer schlief, so doch ruhig lag, hätte man ein Absinken des Gaswechsels als Ausdruck der abklingenden Nahrungswirkung erwarten müssen, in der Tagesperiode einen beträchtlich höheren Durchschnitt als in der Nachtperiode, als Ausdruck der stärkeren Muskeltätigkeit. Statt dessen ist der Sauerstoffverbrauch in den ersten 12 Tagesstunden nur 6,6% größer als in den 12 Nachtstunden. Selbst wenn wir annehmen, der Wiederanstieg der Werte gegen Morgen sei durch vermehrte Muskeltätigkeit bedingt, und wir hätten 18,14 g, den niedrigsten Nachtwert, als Grundumsatz anzunehmen, so erhalten wir eine Erhöhung des Gesamtumsatzes gegenüber dem Grundumsatz von nur 10,8%. *Der Durchschnittswert des ganzen Versuches weicht unter keinen Umständen mehr als 10% vom Grundumsatz ab.* Daraus geht hervor, daß der Knabe während des ganzen Versuches recht ruhig war, und daß die spezifisch-dynamische Wirkung, die für sich allein den 24stündigen Grundumsatz nach *Carpenter* und *Benedict* um 12%, nach *Magnus-Levy* um 13% steigern sollte (Lit. bei *Loewy* und *Grafe*), nur sehr gering gewesen sein kann. In den ersten Nachtstunden läßt sich nichts davon erkennen.

Die *Wärmeproduktion* wurde aus den Werten des Harnstickstoffes, (6,63 g im Mittel der verschiedenen Versuchstage), des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäureabgabe in gleicher Weise berechnet wie in den Versuchen von *Staehelin* über den Gaswechsel und Energieverbrauch nach Nahrungsaufnahme (diese Zeitschrift Bd. 66)[1]. Wir

---

[1]) Auf S. 218 (unten) der erwähnten Arbeit findet sich ein Fehler, indem der Sauerstoffverbrauch sich auf 7,34 g pro 1 g N im Harn berechnet statt auf 6,89, wie angegeben. Der Fehler macht aber für die folgenden Berechnungen nichts aus, da diese mit den auf S. 218 oben angegebenen Zahlen durchgeführt wurden. Für die kalorische Berechnung ist es übrigens ziemlich gleichgültig, ob man mit den von *Zuntz* oder von *Staehelin* gefundenen Zahlen für den Gaswechsel bei Eiweißverbrennung rechnet, da das Endresultat auf dasselbe herauskommt, indem für einen verschieden großen Sauerstoff- und Kohlensäurewert der Atemluft pro Gramm N im Harn auch verschiedene Calorienzahlen in Rechnung gesetzt werden. Nur wenn es auf die Menge von verbranntem Fett und Kohlenhydrat ankommt, ist es notwendig, im einzelnen Falle auch C und H in der Trockensubstanz zu bestimmen (wobei Verluste beim Trocknen sorgfältig zu vermeiden sind), weil

erhalten dadurch 803,1 Cal. = 33,0 Cal. pro Kilogramm = 1,292 Cal. pro Kilogramm und Stunde, also außerordentlich niedrige Werte, wie aus dem Vergleich mit *Rubners* 11jährigem Knaben Eugen hervorgeht, der 4 Tage im Respirationsapparat untersucht wurde (sich allerdings etwas mehr bewegte als unser Patient) und 1352 Cal. produzierte = 52,0 Cal. pro Kilogramm. Unser Patient hatte also eine um 40,6% geringere Wärmeproduktion.

Wenn wir die Wärmeproduktion auf die Körperoberfläche in Beziehung setzen wollen, so stehen uns jetzt zur Berechnung der Oberfläche bessere Formeln zur Verfügung als früher. Wir haben die Oberfläche nach der Formel von *D.* und *E. du Bois* berechnet und erhalten 0,993 qm. Die Wärmeproduktion pro Quadratmeter beträgt also 808,8 Cal., pro Quadratmeter und Stunde 33,6 Cal., also ebenfalls auffallend wenig im Vergleich mit *Rubner*, bei dem der Umsatz pro Quadratmeter (ebenfalls nach *du Bois* berechnet) 1343 Cal. beträgt.

Mit den Werten der anderen Autoren können wir unsere Resultate besser vergleichen, wenn wir nur den Grundumsatz berücksichtigen. Dieser dürfte in den 12 Nachtstunden annähernd erreicht sein. Für diese berechnet sich die Wärmebildung auf 378,3 Cal. oder, auf 24 Stunden berechnet, auf 757,6 Cal., also 6,8% weniger. Der Vergleich mit den Werten anderer Autoren soll in Zusammenhang mit den folgenden Versuchen besprochen werden.

Interessant sind auch die Ergebnisse der *Wasserdampfbestimmung*. Wie aus Tabelle I hervorgeht, sind die 2stündlichen Werte gering, sie gehen bis auf 11,7 g in 2 Stunden herunter. Selbst wenn wir berücksichtigen, daß in diesen Versuchen der Wasserdampf mit einem Verfahren bestimmt wurde, das Fehler bis ± 15% ergibt, so sind die Werte mit Sicherheit als außerordentlich niedrig zu bezeichnen. Das enorme Absinken der Wasserdampfabgabe ist auch aus den Tierversuchen als zuerst auftretende Folge der Schilddrüsenexstirpation bekannt (*Hauri*, *Ruchti*). Für die ganzen 12 Nachtstunden beträgt die Ausscheidung von Wasser durch Lungen und Haut 97,8 g, im Durchschnitt pro Stunde 8,15 g. Von den Tagesstunden haben wir nur 2 Perioden. Nehmen wir an, die Werte seien in der übrigen Zeit gleich gewesen, also im Durchschnitt 10,51 g, so erhalten wir für die Tagesperiode 126,3 g, für den ganzen Tag 224,1 g. *Rubner* fand bei seinem 11jährigen Knaben im Durchschnitt 753 g, also 3mal mehr, am Tage mit der ge-

---

im Verhältnis von N, C und H große Differenzen vorkommen, wie aus dem Vergleich der Zahlen in der Literatur (besonders bei *Atwater* und *Benedict*) hervorgeht. Wir haben deshalb, da wir im Urin nur den N bestimmt haben, darauf verzichtet, aus den in unseren Versuchen zu berechnenden Zahlen Schlüsse auf die Geschwindigkeit der Kohlenhydratverbrennung zu ziehen, obschon zu erwarten ist, daß die Schilddrüsenfunktion darauf nicht ohne Einfluß ist.

ringsten Wasserdampfabgabe 673,2 g. *Du Bois* fand bei 12—14jährigen Knaben (sitzend in der Respirationskammer) im Mittel 26,8 (21,17 bis 33,11) g pro Stunde, also das $2^1/_2$fache unseres Wertes. Die Werte für die Wasserdampfausscheidung sind allerdings großen Schwankungen unterworfen, je nach der Temperatur und dem Feuchtigkeitsgehalt der Luft. In unserem Versuch hätte aber deshalb gerade eine hohe Wasserdampfausscheidung zustande kommen sollen, da die Temperatur in der Kammer hoch war (im Durchschnitt 23,3°, bei *Rubner* 21°) und da die ziemlich hohe relative Feuchtigkeit (bei uns im Durchschnitt 80%, bei *Rubner* 55%) als herabsetzender Faktor für die Wasserdampfabgabe demgegenüber wenig in Betracht kommt (*Wolpert*).

Die Wasserdampfabgabe ist also viel stärker herabgesetzt als die Wärmeproduktion. Nun kommt ein Teil des verdampften Wassers aus den Respirationsorganen und wird für die Sättigung der Atemluft verbraucht. Dieser Teil muß der Lungenventilation und somit auch dem Energieverbrauch bis zu einem gewissen Grade proportional sein. Der andere Anteil, die Wasserverdunstung von der Haut, muß also bei unserem Patient stark eingeschränkt gewesen sein. Das ist bei der bekannten Trockenheit der Haut bei Kachexia strumipriva, die auch in unserem Falle vorhanden war, zu erwarten. Man könnte sich sogar fragen, ob die Haut überhaupt Feuchtigkeit abgegeben hat. Die Ausscheidung durch Lunge und Haut läßt sich in unserem Falle nicht auseinanderhalten, und die Lungenventilation wurde auch nicht bestimmt, wir können aber berechnen, wie groß diese gewesen sein müßte, um bei der vorhandenen Feuchtigkeit und Temperatur die Atemluft mit Wasserdampf zu sättigen. Wir erhalten dabei für die Nachtperiode 6,07 l in der Minute, und die Exspirationsluft müßte nur 1,5% $CO_2$ enthalten haben, ein Wert, der sicher zu niedrig ist, selbst wenn wir berücksichtigen, daß der Knabe in diesem Versuch noch nicht tracheotomiert war und die Stenosenatmung eine Überventilation bedingt (*Morawitz* und *Siebeck*).

Die Haut hat also sicher auch Wasser abgegeben, aber nur einen kleinen Bruchteil des normalen Betrages. Ein größerer Bruchteil der Wärme muß durch Leitung und Strahlung abgegeben worden sein als beim Menschen mit Schilddrüse. Das ergibt sich bei der Berechnung des Wärmeverlustes durch Wasserdampf und durch Leitung und Strahlung. Da 1 g Wasser zur Verdampfung 0,6 Calorien braucht, hat unser Patient durch Wasserabgabe 134,5 Cal. abgegeben, also nur 16,7% der gesamten Wärme, während bei *Rubners* 11jährigem Knaben der Wärmeverlust durch Wasserverdampfung 30,2%, bei den 12—14jährigen Knaben von *du Bois* 26,8 (22,1—32,0%) betrug, bei Erwachsenen in den Versuchen von *Atwater* und *Benedict* im Mittel 24,2%, bei *Staehelins* Versuchen in der *Jaquet*schen Respirationskammer 18,1—21,4%.

Aus den Versuchen von *Rubner* und von *du Bois* ergibt sich, daß bei ihren Versuchspersonen trotz der starken Wasserverdunstung die Wärmebildung aus Leitung und Strahlung allein (bei *Rubner* 898 Cal., bei *du Bois* 1074 Cal.) größer war als die gesamte Wärmeproduktion unseres Knaben (803 Cal.).

### *c) Versuch vom 28.—29. November 1906.*

Der Versuch wurde angestellt, nachdem mehr als 1 Jahr verflossen war und die Schilddrüse sich wieder zum Teil regeneriert hatte, wie der neugebildete Kropf bewies.

Der Versuch wurde nur in den Nachtstunden vorgenommen, da uns diese wegen des geringeren Einflusses der Muskelbewegungen die wichtigeren schienen. Im übrigen wurde er genau gleich durchgeführt wie der letzte. Der Knabe erhielt genau gleich lange vor Beginn des Versuches die gleiche Abendmahlzeit. Er verhielt sich auch gleich ruhig wie in den Nachtstunden des ersten Versuches.

Die Resultate sind in Tabelle II wiedergegeben.

Tabelle II. Versuch vom 28.—29. November 1906. Behandlung seit März 1906 ausgesetzt. Gewicht 27,3 kg, Größe 134,6 cm, Oberfläche (nach der Duboisschen Formel) 1,024 qm.

| Zeit | $CO_2$-Produktion g | $O_2$-Verbrauch g | Resp.-Quot. | Wasserabgabe g |
|---|---|---|---|---|
| 19—21 | 28,39 | 23,27 | 0,890 | 32,4 |
| 21—23 | 27,11 | 22,74 | 0,869 | 32,5 |
| 23—1 | 26,91 | 20,95 | 0,937 | 33,2 |
| 1—3 | 24,10 | 20,18 | 0,871 | 38,8 |
| 3—5 | 22,47 | 19,76 | 0,827 | 32,3 |
| 5—7 | 22,98 | 18,79 | 0,892 | 34,2 |
| Total | 151,96 | 125,69 | | 203,4 |

Wenn wir die Zahlen der Tabelle II mit den Zahlen der zweiten Periode von Tabelle I vergleichen, so zeigt sich, daß der Gaswechsel zugenommen hat. Die Zunahme für den *Sauerstoffverbrauch* in den 12 Stunden beträgt 11,1%. Die *Wärmeproduktion*, die in gleicher Weise wie im ersten Versuch mit Hilfe der Stickstoffausscheidung (5,36 g im Urin von 12 Stunden) berechnet wurde, ist auf 422,6 Cal. gestiegen, hat also um 10,5% zugenommen, und die Wärmeproduktion pro Kilogramm und Stunde beträgt 1,290 Cal. statt 1,217, hat also nur 6% zugenommen.

Auffallend ist das Verhalten des Gaswechsels in den einzelnen Perioden. Wir sehen jetzt im Gegensatz zum ersten Versuch ein kontinuierliches Absinken im Lauf der Nacht, namentlich in der ersten Hälfte. Das läßt sich kaum anders deuten, als daß jetzt eine *spezifisch-dynamische Wirkung* der Nahrung vorhanden ist, die im Lauf der Nacht abklingt.

Am stärksten hat sich die *Wasserdampfabgabe* geändert. Sie ist auf mehr als das Doppelte gestiegen, und die Wärmeabgabe durch Wasserverdampfung beträgt jetzt 28,9% des gesamten Umsatzes. Das ist um so auffallender, als in diesem Versuch die Kastentemperatur niedriger gehalten werden konnte als im Juli 1905 und nur 17,9° im Durchschnitt betrug. Die Zunahme der Wasserdampfausscheidung muß als Zeichen der Besserung der Schilddrüsenfunktion aufgefaßt werden, und das bestätigt die Erfahrung, „daß das Auftreten von Schweiß auf der Haut fast stets das erste Zeichen der Besserung" beim Myxödem ist und schon wenige Tage nach Beginn der Behandlung erscheint (*Magnus-Levy*).

### *d) Versuch vom 28.—29. Dezember 1906.*

Dieser Versuch wurde genau in der gleichen Weise durchgeführt wie der vom 28.—29. November. In der Zwischenzeit war täglich 3 mal 0,3 Schilddrüse (Parke Davis & Co.) gegeben worden. Den Erfolg der Behandlung zeigt Tabelle III.

Tabelle III. 28.—29. Dezember 1906.
Nach 4 wöchiger Behandlung mit 3 mal 1 Tablette. Gewicht 26,5 kg, Größe 134,6 cm, Oberfläche (nach der Duboisschen Formel) 1,011 qm.

| Zeit | $CO_2$-Produktion g | $O_2$-Verbrauch g | Resp.-Quot. | Wasserabgabe g |
|---|---|---|---|---|
| 20—22 | 38,47 | 32,03 | 0,876 | 25,8 |
| 22—24 | 31,62 | 27,25 | 0,846 | 28,0 |
| 24—2 | 28,03 | 24,63 | 0,830 | 27,9 |
| 2—4 | 26,81 | 23,95 | 0,817 | 28,5 |
| 4—6 | 27,69 | 24,93 | 0,810 | 30,1 |
| 6—8 | 28,63 | 24,64 | 0,847 | 29,4 |
| Total | 181,25 | 157,43 | | 169,7 |
| | | | | +29,0 |
| | | | | 198,7 |

Tabelle III zeigt, daß der Gaswechsel weiter gestiegen ist. Die Zunahme des *Sauerstoffverbrauches* der ganzen Versuchsdauer beträgt gegenüber dem letzten Versuche 25,3%. Die *Wärmeproduktion* berechnet sich jetzt auf 525,5 Cal. oder 1,653 Cal. pro Kilogramm und Stunde, also pro Kilogramm 28,0% mehr als im letzten Versuch. Auch in diesem Versuch sehen wir ein Absinken des Sauerstoffverbrauches im Lauf der Nacht, allerdings nur in der ersten Zeit.

Die *Wasserdampfabgabe* ist etwas zurückgegangen, und da die Wärmeproduktion gleichzeitig gestiegen ist, beträgt jetzt der Wärmeverlust durch Wasserverdampfung nur noch 21,3% des Gesamtumsatzes.

Allerdings war in diesem Versuch mehr Wasser in Kleidung und Bett geblieben als im letzten, 29 statt 15 g, und da die in den zwei letzten Versuchen angewandte Methode der Wasserdampfbestimmung immerhin noch Fehler von ± 5,6% ergab, liegt die Differenz noch innerhalb der Fehlergrenzen.

*e) Vergleich der Versuchsresultate mit Normalwerten.*

Es erhebt sich zunächst die Frage, *ob Gaswechsel und Wärmeproduktion Ende 1906 wieder ganz normal gewesen sind, oder ob der Schilddrüsenausfall noch nicht ganz ausgeglichen worden war.* Um die Werte mit gesunden Individuen einigermaßen vergleichen zu können, müssen wir zunächst den *Grundumsatz* feststellen. Bei unserer Versuchsanordnung dürfte er allerdings nicht so vollkommen erreicht sein wie in den kurzdauernden Versuchen der Literatur, da der Patient natürlich auch während der Schlafstunden nicht immer absolut ruhig war. Die Steigerung des Gaswechsels durch Muskelbewegung kann aber nicht sehr groß gewesen sein, da der Patient sich doch immer ruhig verhielt und so geringfügige Bewegungen nicht so viel ausmachen, wie der Vergleich der einzelnen Perioden des ersten Versuchs beweist. Dagegen hat sich in den ersten Nachtstunden der späteren Versuche noch die *spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrung* geltend gemacht. Wir haben deshalb für die 6 ersten und 6 letzten Versuchsstunden die Werte für den Gaswechsel gesondert berechnet. Dabei ergibt sich ein auffallendes Resultat.

Tabelle IV.

| | Wärmeproduktion in den drei Versuchen | | |
|---|---|---|---|
| | Juli 1905 | Nov. 1906 | Dez. 1906 |
| 6 erste Nachtstunden . . . . . . . | 189,9 Cal. | 224,0 Cal. | 281,4 Cal. |
| 6 letzte Nachtstunden . . . . . . . | *188,4* „ | *198,6* „ | *244,1* „ |
| Mehrbetrag der ersten Periode . . . | 1,5 „ | 25,4 „ | 37,3 „ |
| In Prozenten . . . . . . . . . . . | 0,8% | 12,8% | 15,3% |

Wir sehen also, daß beim ersten Versuch im Juli 1905 der Sauerstoffverbrauch und die Wärmeproduktion in den beiden Perioden gleich war, bei den beiden anderen Versuchen aber die Werte in der zweiten Nachthälfte stark abgesunken sind. Im November 1906 zeigt die zweite Periode gegenüber dem Juli 1905 überhaupt keinen wesentlichen Unterschied, die Wärmeproduktion ist nur etwa 5% höher, und die ganze Steigerung des Stoffwechsels, die wir beobachtet haben, wird durch die starke Vermehrung in der ersten Periode bedingt. Diese zeigt einen Sauerstoffverbrauch von 14% mehr, eine Wärmeproduktion von 12,8% mehr als die zweite. Das deutet doch darauf hin, daß der Grundumsatz

zu dieser Zeit durch die Schilddrüsenwirkung noch nicht beeinflußt wurde, daß aber jetzt eine spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrung entstand, die sich im Juli 1905 noch nicht geltend machte. Im Dezember 1906 ist dann auch der Grundumsatz gestiegen, und zwar um 22,9% gegenüber dem Vormonat, um 23,5% gegenüber dem Juli 1905. Dazu kommt die spezifisch-dynamische Wirkung, die nur unwesentlich gestiegen ist.

Es scheint also, daß die Schilddrüsentätigkeit nicht nur, wie *Plaut* und *Kowitz* (im Gegensatz zur Hypophyse) annehmen, den Grundumsatz beeinflußt, sondern auch die spezifisch-dynamische Wirkung, diese sogar noch vor dem Grundumsatz. Unsere Versuche haben den Vorteil, daß in den langdauernden Perioden die spezifisch-dynamische Wirkung besser zum Ausdruck kommen muß als in kurzen Stichproben, die auch beim Gesunden außerordentlich wechselnde Resultate ergeben, besonders wenn man, wie die Hamburger Forscher, nur eine Probe eine Stunde nach der Nahrungsaufnahme macht. *Grafe* betont, daß die Frage der spezifisch-dynamischen Wirkung bei Schilddrüsenmangel noch zu wenig untersucht sei, doch fand er zusammen mit *Eckstein* eine verminderte Luxuskonsumption bei Schilddrüsenexstirpation am Hund. Die Luxuskonsumption (sekundäre spezifisch-dynamische Wirkung nach *Rubner*) hängt aber so enge mit der direkten wärmesteigernden Wirkung der Nahrungsstoffe zusammen, daß wir da, wo jene fehlt, auch diese als mangelhaft annehmen müssen.

Übrigens ist es nach den Anschauungen über die spezifisch-dynamische Wirkung, wie sie neuerdings *Grafe* und *Lusk* entwickelten, recht wahrscheinlich, daß eine verminderte Wärmeproduktion sich in erster Linie in einer verminderten Reaktion auf den Nahrungsreiz geltend machen muß.

Wenn wir entscheiden wollen, wie stark der Grundumsatz unseres Patienten gegenüber der Norm herabgesetzt und ob er Ende 1906 wieder normal war, so erhebt sich die Schwierigkeit, daß wir nicht wissen, ob wir Knaben gleichen Gewichtes, gleicher Körperfläche oder gleichen Alters als Vergleich wählen sollen. Nach *Benedict* und *Talbot* ist der Grundumsatz bei Knaben dieses Alters nur vom Körpergewicht abhängig. Wir hätten also einen sehr einfachen Vergleichswert. Nach *Aub* und *du Bois* ist die Wärmeproduktion bei Knaben gleichen Alters der Körperoberfläche proportional, nimmt aber mit zunehmendem Alter ab. Wir haben also unter ihren Zahlen zwischen denen für 10—11-jährigen und 13—14jährigen Knaben zu wählen. Wenn der höhere Wert der Wärmeproduktion pro Quadratmeter Oberfläche in den jüngeren Jahren darauf beruht, daß die Lebensenergie entsprechend dem raschen Wachstum eine lebhaftere ist, so müssen wir den Grundumsatz pro Quadratmeter Oberfläche unseres Patienten mit 13—14-

jährigen Knaben vergleichen. Ist aber der auf die Oberflächeneinheit bezogene Verbrennungswert im früheren Alter dadurch bedingt, daß bei geringer Körperlänge und geringem Gewicht die Organe mit lebhaftem Sauerstoffverbrauch nicht im Verhältnis zum Gewicht, sondern auch im Verhältnis zur Oberfläche einen größeren Teil des Körpers ausmachen, so müßten wir den Grundumsatz unseres Patienten nicht mit gleichaltrigen, sondern mit gleich großen und gleich schweren Knaben vergleichen.

Eine weitere Schwierigkeit entsteht dadurch, daß die Vergleichswerte der Literatur nach verschiedenen Methoden gewonnen sind. In vielen Versuchen wurde sicher ein höherer Wert als der Grundumsatz gemessen. Unser Patient verhielt sich auch nicht so ruhig, wie die Kinder in solchen Versuchen, in denen für eine kurze Periode eine absolute Körpererschlaffung erstrebt und auch wirklich erreicht wurde, was allerdings bei Kindern nicht immer der Fall war. Die Untersuchungen, die *Staehelin* und *Gigon* angestellt haben (vgl. vorhergehende Abhandlung), um Vergleichswerte mit der gleichen Methodik zu erhalten, sind deshalb nicht ohne weiteres verwertbar, weil uns nur weibliche Patienten mit Zwergwuchs zur Verfügung standen und wir deshalb Mädchen als Vergleichsobjekte benutzt haben. Immerhin geht aus diesen Versuchen die Bedeutung der Oberfläche für den Umsatz auch in verschiedenem Alter hervor, und wir dürfen deshalb den einen Wert bei einem 10-jährigen Mädchen mit gleicher Körperoberfläche (1,010 $m^2$ gegenüber 1,011 $m^2$) insofern als Vergleichswert benutzen, als wir annehmen dürfen, die Wärmeproduktion müßte bei einem Knaben von gleicher Körperbeschaffenheit mindestens ebenso groß ausgefallen sein.

In der folgenden Tabelle (S. 80) sind die Werte unseres Patienten mit denen der Literatur zusammengestellt.

Aus der Tabelle ersieht man, daß die Werte der verschiedenen Autoren nicht nur für die tatsächliche 24stündige Wärmeproduktion bei Kindern in verschiedenem Alter, sondern auch für die Wärmeproduktion pro Kilogramm Körpergewicht und pro Quadratmeter Oberfläche recht verschieden sind. Die niedrigsten Werte haben *Benedict* und *Talbot* und *Baumgardt* und *Steuber*. Nach *Benedict* und *Talbot* wäre die Wärmeproduktion bei unserem Patienten nur um 8% gegenüber dem normalen Mittel eines Knaben von gleichem Gewicht herabgesetzt, nach *Baumgardt* und *Steuber* sogar ganz normal. Mit diesen Werten dürfen wir aber sicher nicht vergleichen, da, wie erwähnt, bei unserem Patienten sicher keine sehr vollkommene Muskelruhe erreicht war wie in den Versuchen dieser Autoren. Nehmen wir das Mittel der übrigen Versuche, so erhalten wir für 10—11jährige Knaben 1156 Cal. pro Quadratmeter, für 13—14jährige 1180 Cal. pro Quadratmeter, also einen ähnlichen Wert, im Mittel 1168 Cal. Die Herabsetzung der

Tabelle V. *Vergleich des Grundumsatzes mit dem gesunder Knaben.*

| | Cal. pro 24 Std. | Cal. pro kg. in 24 Std. | Cal. pro m² in 24 Std. | Stellung der Versuchsperson |
|---|---|---|---|---|
| E. H. Juli 1905 25,9 kg | 753,6 | 29,1 | 759 | liegend |
| E. H. Nov. 1906 27,3 kg | 794,4 | 29,1 | 776 | liegend |
| E. H. Dez. 1906 26,5 kg | 976,4 | 36,8 | 966 | liegend |
| 10—11 jährige Knaben | | | | |
| *Magnus Levy & Falk* | 1151—1338 | 43,4—43,7 | 1061—1174 | liegend |
| Benedict u. Talbot (Mittel) | 1100 | 37 | | |
| Aub u. du Bois (Mittel) | | | 1236 | sitzend |
| Erich Müller (Mittel) | | 50,1 | 1160 | liegend |
| 10 jähriges Mädchen | | | | |
| Staehelin u. Gigon | (1161) | (41,9) | (1149) | liegend |
| 13—14 jährige Knaben | | | | |
| *Magnus Levy & Falk* | 1310—1525 | 34,9—36,3 | 1092—1274 | liegend |
| Du Bois (Mittel) | 1456 | 42,2 | 1198 | sitzend lesend |
| Benedict u. Talbot (Mittel) | 1250 | 33 | 970 | liegend |
| Aub u. du Bois (Mittel) | | | 1156 | sitzend |
| Erich Müller | | 45,2 | 1181 | liegend |
| 11—13 jährige Knaben | | | | |
| Baumgardt u. Steuber | | 36,7 | 907 | liegend |

Wärmeproduktion bei unserem Patienten beträgt also im Juli 1905 35,0%, im Dezember 1906 noch 17,2%. Eine noch größere Differenz erhalten wir, wenn wir die Kohlensäureproduktion unseres Patienten mit solchen Versuchen vergleichen, in denen nur die Kohlensäureausscheidung bestimmt wurde. Solche Versuche liegen aus älterer Zeit vor von *Sonden* und *Tigerstedt*, *Rubner*, aus jüngerer Zeit (1906) von *Olin*. Die Werte von *Sonden* und *Tigerstedt*, die etwa doppelt so hoch sind wie die der meisten anderen Autoren, sind nicht vergleichbar, da die von ihnen untersuchten Kinder während des Versuches unruhig und nicht nüchtern waren. *Rubner* fand bei dem 11 jährigen Knaben Eugen 18,1 g Kohlensäure pro Quadratmeter und Stunde, bei dem 13 jährigen Knaben L. H. 18,9 g Kohlensäure. *Olin* fand als Mittel bei 29 Knaben von 10—11 Jahren 18,3 g Kohlensäure pro Qudratmeter und Stunde, als Mittel von 48 Knaben von 13—14 Jahren 16,8 g. Unser Patient schied beim letzten Versuch im Dezember 1906 13,70 g Kohlensäure pro Quadratmeter und Stunde aus. Die Differenz ist also erheblich größer als gegenüber den anderen Autoren, und ein direkter Vergleich ist wohl deshalb nicht möglich, weil die Versuchspersonen *Rubners* und *Olins* während des Versuches saßen, unser Patient aber lag und meistens schlief.

Wenn wir mit den Normalzahlen von *Gruber* vergleichen, der die Wärmeproduktion mit der *Körperlänge* in Beziehung setzt, so erhalten wir bei unserem Patienten im Dezember 1906 gegenüber 9—12 jährigen Knaben von 133—134,6 cm Länge (9,3 Cal. pro Zentimeter) eine Verminderung des Grundumsatzes von 21—22%, gegenüber 13—16 jährigen (9,45 Cal. pro Zentimeter) von 22—23%. Der Grundumsatz vom Juli 1905 wäre dann um 39—40 bzw. 40—41% vermindert gewesen.

Um aus unseren Versuchen den Grundumsatz mit größerer Genauigkeit zu berechnen, können wir *die Perioden mit dem niedrigsten Gaswechsel* auswählen. Für den Versuch vom Dezember 1906 macht das keinen merklichen Unterschied, da der Sauerstoffverbrauch während der letzten 6 Stunden sehr gleichmäßig war. Für die beiden anderen Versuche erhalten wir dagegen niedrigere Werte, und zwar für den Versuch vom Juli 1905 einen Grundumsatz von 716 Cal. für 24 Stunden oder 721 pro Quadratmeter, für den Versuch vom November 1906 762 bzw. 745 Cal. Wenn wir diese Zahlen mit denen von *Benedict* und *Talbot* vergleichen, so erhalten wir eine Herabsetzung im Juli 1905 um 30%, im November 1906 um 28%, im Dezember 1906 um 6%.

Je nach dem Vergleich mit den Zahlen verschiedener Autoren berechnen wir also bei unserem Patienten als Folge der Strumektomie eine Herabsetzung des Grundumsatzes um 30—35 (—40)%, die im November 1906 noch fast unverändert war, während im Dezember 1906 der Grundumsatz vielleicht normal, wahrscheinlich aber noch um etwa 20% herabgesetzt war.

## Schlußfolgerungen.

Ein Fall wie der vorliegende, der den Wert eines physiologischen Experimentes hat, erlaubt die Schilddrüsenfunktion beim Menschen exakter zu beurteilen als Fälle von Myxödem, Basedow usw. Bei unserem Patienten fällt nun auf, daß der Ausfall der Schilddrüsenfunktion sich weitaus am stärksten im Stoffwechsel geltend gemacht hat, während die nervös-psychischen Ausfallerscheinungen verhältnismäßig viel geringer waren. Bei einer Herabsetzung des Grundumsatzes um mindestens 30% und des Gesamtumsatzes bei Bettruhe um mindestens 40% war die Einbuße an Lebhaftigkeit und geistigen Fähigkeiten verhältnismäßig gering. Allerdings war der Knabe nach der Strumektomie in der Schule zurückgekommen und hatte eine Klasse wiederholen müssen, aber von einer Imbezillität war keine Rede, und der während des ersten Spitalaufenthaltes beobachtete Mangel an Lebhaftigkeit, der übrigens gelegentlich durch vollständig normale Bubenstreiche unterbrochen wurde, ließ sich durch die Atemstörung vollständig erklären. Ein Jahr später, als die Schilddrüse wieder nachgewachsen war und teilweise funktionierte, und als der Knabe nach der Angabe der

Mutter seine frühere Intelligenz und Lebhaftigkeit wieder erreicht hatte und in der Schule gut nachkam, war der Grundumsatz noch kaum gestiegen, und erst in der spezifisch-dynamischen Wirkung ein deutlicher Einfluß der wiederkehrenden Schilddrüsenfunktion erkennbar. Als einen Monat später unter Schilddrüsenmedikation Gaswechsel und Wärmeproduktion sich der Norm wieder genähert hatten, hat sich diese Korrektur des Schilddrüsenausfalles in den nervösen und psychischen Funktionen in keiner Weise bemerkbar gemacht, und auch die spätere weitere Wiederherstellung der Schilddrüsenfunktion durch Wachstum des Organs führte keine Änderung in dieser Beziehung mehr herbei, obschon das Wachstum wieder einsetzte und der Patient vom 15. Jahre an noch über 15 cm gewachsen war, also ungefähr soviel wie ein normaler Jüngling.

Wir müssen daraus schließen, daß kleine Mengen von Schilddrüsensekret genügen, um eine normale Funktion des Nervensystems zu ermöglichen, und daß ein geringes Plus oder Minus an Schilddrüsenfunktion auf die nervös-psychische Funktion einen viel geringeren Einfluß hat als auf den Stoffwechsel. Der Gaswechsel ist das feinste Reagens auf die Schilddrüsentätigkeit, und seine Bestimmung läßt am deutlichsten ein Manko oder einen Überschuß erkennen. Es leuchtet ohne weiteres ein, daß die Bestimmung des Gaswechsels, und zwar in erster Linie des Grundumsatzes, wie aus unseren Versuchen hervorgeht, die wichtigsten Schlüsse auf die Funktion der Schilddrüse bei allen Erkrankungen, an denen sie beteiligt ist, erlaubt.

Daß der Energieumsatz durch Schilddrüsenausfall herabgesetzt sein kann, ohne daß irgendwelche anderen Folgen sich bemerkbar machen, geht auch aus der deutlichen, aber rasch vorübergehenden Herabsetzung des Sauerstoffverbrauches hervor, die in letzter Zeit vielfach nach Strumaoperationen gefunden wurde (*Judd*, *Grafe* und *Redwitz*).

Es ist höchst merkwürdig, daß eine so wichtige Funktion des Organismus wie der Stoffwechsel, der doch die Grundlage aller übrigen Lebensvorgänge bildet, in unserem Falle so hochgradig herabgesetzt war, ohne daß die übrigen Funktionen schwerer geschädigt wurden, als es bei unserem Patienten tatsächlich der Fall war. Diese Beobachtung ist aber noch von besonderem Interesse im Hinblick auf die Frage, ob bei der Schilddrüse nicht nur Hyper- oder Hypofunktion, sondern auch Dysfunktion vorkomme. Selbst *Kendall*, der das Thyrosin als wirksames Sekret der Schilddrüse rein dargestellt hat, hält eine Dysfunktion durch chemische Modifikation des Thyroxins für möglich (*Plummer*). Unsere Beobachtungen sprechen aber entschieden in dem Sinne, daß sich scheinbare Dissoziationen in der Wirkung des Schilddrüsenhormons durch rein quantitative Störungen erklären lassen. Es wäre höchst merkwürdig, wenn der Schilddrüsenrest bei unserem Knaben

ein Sekret produziert hätte, das in bezug auf das Nervensystem vollwertiger war als in bezug auf Stoffwechsel und Wachstum. Wir müssen daraus schließen, daß auch bei der *Basedow*schen Krankheit das besondere Hervortreten von nervösen Störungen nicht durch eine Modifikation der Schilddrüsenwirkung, etwa durch Sekretion eines besonders für das Nervensystem toxischen Stoffes, herbeigeführt wird, sondern daß noch andere Bedingungen vorhanden sein müssen, etwa eine besondere Empfindlichkeit des Nervensystems gegenüber dem Schilddrüsenhormon, eine selbständige Störung des Nervenapparates, die vielleicht auch die Ursache der Funktionssteigerung der Schilddrüse ist. Damit soll nicht gesagt sein, daß sich aus dieser Erkenntnis Indikationen für die Therapie ableiten lassen. Hier wird letzten Endes die klinische Beobachtung und Erfahrung entscheiden müssen.

---

## Literatur.

*Åkerlund*, Entwicklungsreihen im Röntgenbild von Hand, Fuß und Ellbogen im Mädchen- und Knabenalter. Archiv und Atlas der normalen und pathologischen Anatomie in typischen Röntgenbildern. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr., Ergänzungsband **33**. Hamburg 1918. — *Atwater* und *Benedict*, Bull. Nr. 136, US-Department of Agriculture, Office of experiment stations. Washington 1903. — *Aub* und *du Bois*, Arch. cf internal med. **19**, 823, 831. 1917. — *Benedict* und *Talbot*, Metabolism and Growth from Birth to Puberty. Carnegie Institution of Washington, Publ. Nr. 302. 1921. — *Biedl*, Innere Sekretion, 3. Aufl., Wien 1916. — *Crotti*. Thyroid glaud, Philadelphia 1922. — *Dieterle*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **184**, 35. 1906. — *Dreyer*, Lancet **2**, 290. 1920. — *Du Bois, D.* und *E. du Bois*, Arch. of internal med. **17**, 863. 1916. — *Eckstein* und *Grafe*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **107**, 73. 1919. — *Falta*, Erkr. d. Blutdrüsen, Berlin 1913. — *Gigon*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **141**, 1 1911. — *Grafe*, Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels. Asher-Spiro, Ergebn. d. Physiol. **21**, 2. Abt. 1923. — *Grafe*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **133**, 41. 1920. — *Grafe* und *Redwitz*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **36**, 215. 1923. — *v. Gruber*, Über einige Grundregeln des Stoffwechsels. Sitzungsber. d. bayer. Akad. d. Wiss. 1921, S. 341. — *Hagenbach*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **18**. 1917. — *Harris* und *Benedict*, Carnegie Institution Washington, Publ. Nr. 279. 1919. — *Hauri*, Biochem. Zeitschr. **98**, 1. 1919. — *Jaquet*, Verh. d. Naturf. Ges. Basel, **15**, 252, 1903. — *Judd*, Minnesota Medicine **4**, 315. 1921 und Collected Papers of the Mayo Clinic **13**, 504. 1921. Philadelphia 1922. — *Korczynski*, Med. Klin. 1915. 858. — *Kowitz*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **34**, 457. 1923. — *Loewy*, Respirator u. Gesamtumsatz in *Oppenheimers* Handb. d. Biochemie, 2. Aufl., Bd. 6, Jena 1923. — *Lusk*, The specific dynamic action of various food factors. Medicine **1**, 311. 1922. — *Magnus-Levy*, Physiol. d. Stoffw. in *v. Noordens* Handb. d. Pathol. d. Stoffw., Bd. 1, Berlin 1906. und Erkr. d. Schilddr., Bd. 2, 1907. — *Magnus-Levy* und *Falk*, Arch. f. Physiol. 1899, Suppl., S. 314. — *Olin*, Skandinav. Arch. f. Physiol. **34**, 414. 1915. — *Plaut*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **139**, 285; Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 42. — *Plummer*, Journ. of the Americ. med. assoc. **76**, 243. 1921. — *Rubner*, Beiträge zur Ernährung im Knabenalter. Berlin 1902. — *Ruchti*, Biochem. Zeitschr. **105**, 1. 1920. — *Sondén* und *Tigerstedt*, Skandinav. rch. f. Physiol. **6**, 1. 1895. — *Staehelin*, Zeitschr. f. Aklin. Med. **66**, 201. 1908. — *Staehelin*, Verh. d. Naturforsch. Ges. Basel, **19**, 100. 1907.

---

# Experimentelle Untersuchungen über die Abhängigkeit der Osmoregulation vom Nervensystem.

Von
Prof. Dr. **Paul Jungmann** und Dr. **H. Bernhardt.**

Mit 17 Textabbildungen.

Das von den verschiedensten Gesichtspunkten aus unternommene, besonders im letzten Jahrzehnt wesentlich geförderte Studium des Wasser- und Salzstoffwechsels hat zu der Erkenntnis geführt, daß eine nervöse Zentralregulation die komplizierten Austauschverhältnisse zwischen Blut, Niere und Geweben beherrscht. Wenn auch klinische und pathologisch-anatomische Beobachtungen in Übereinstimmung mit Experimenten an den verschiedensten Versuchstieren darauf hinweisen, dieses Zentrum oder wenigstens eine wichtige Station der dieser Regulation dienenden Nervenbahnen im Zwischenhirn anzunehmen, so kann doch von einem klaren Einblick in die Einzelheiten der hier obwaltenden Mechanismen noch keine Rede sein. Das klinische Interesse an dem Zusammenhang zwischen Störungen des Wasser- und Salzstoffwechsels mit Veränderungen am Zentralnervensystem wird, seit die Aufmerksamkeit darauf gerichtet ist, durch sich ständig häufende hierhergehörige Beobachtungen wach gehalten, fast in dem gleichen Maße wächst aber auch die Schwierigkeit einer gesicherten Deutung der Erscheinungen.

Ein typisches Beispiel hierfür ist der Diabetes insipidus. Es ist das besondere Verdienst *Veils*[1]), auf die pathogenetisch wichtige Unterscheidung einer hyperchlorämischen und einer hypochlorämischen Form dieser Erkrankung aufmerksam gemacht zu haben. Aber die erst jüngst von *Erich Meyer* und *Meyer-Bisch*[2]) beschriebenen Fälle zeigen, daß doch auch Abweichungen in diesen Stoffwechselverhältnissen vorkommen. Von *Lichtwitz*[3]), *Leschke*[4]), *Jungmann*[5]) u. a. sind dann auch Fälle von rudimentärem und passagerem Diabetes insipidus mitgeteilt worden, so daß man fast sagen kann, daß beinahe jeder Fall sein besonderes Gepräge hat. Bei den meisten Fällen, in denen Obduktionsbefunde überhaupt vorliegen, handelt es sich um so grobe Veränderungen an den Zentralorganen, daß man, wie auch die Vielgestaltigkeit der

klinischen Erscheinungen nahelegt, von vornherein mit komplexen Störungen rechnen muß. Eine genauere „neurologische" Analyse des Wasser- und Salzstoffwechsels und seiner Pathologie beim Menschen wird so natürlich fast illusorisch. Das Problem wird weiterhin kompliziert durch die von *Frank*[6]), *Biedl*[7]) *Zondek*[8]), *Lichtwitz*[3]) u. a. beschriebenen Störungen des Wasser- und Salzstoffwechsels bei Hypophysenerkrankungen, die auch manche Analogie zum Diabetes insipidus zeigen. Es ergeben sich so wieder schwierig zu deutende Beziehungen zur Funktion der Hypophyse, deren Einfluß auf den Wasser- und Salzstoffwechsel seit der Entdeckung der diuresehemmenden Wirkung des Pituitrins durch *von den Velden*[9]) nicht mehr unterschätzt werden darf. Als Hinweis auf die Mannigfaltigkeit der hier zu beobachtenden Störungen sei schließlich noch an die von *Veil*[1]) beschriebenen Fälle cerebral bedingter Oligurie erinnert und an die von *Jungmann*[5]) gefundene isolierte Störung des Salzstoffwechsels, die mit universellem Ödem einherging, bei einem Fall, der später unter dem Bilde der pluriglandulären Insuffizienz zugrunde ging. Die Autopsie zeigte neben Veränderungen an den übrigen endokrinen Organen eine ausgedehnte cystische Zerstörung der Pars intermedia der Hypophyse.

Die experimentellen Untersuchungen über die zentrale Beeinflussung des Wasser- und Salzstoffwechsels gehen zurück auf die grundlegende Feststellung *Claude Bernards* und *Eckhards*[10]), daß die Verletzung einer bestimmten Stelle des vierten Hirnventrikels eine Polyurie zur Folge hat. Eine wichtige weitere Etappe war dann die Beobachtung von *Jungmann* und *Erich Meyer*[11]), daß nicht nur die Wasser-, sondern auch die Salzstoffwechselregulation von der Stelle der *Eckhard*schen Piqûre aus beeinflußt wird. Die von *Kahler*[12]) schon angebahnte, von *Brugsch*[13]), *Lewy* und *Dresel* weiter ausgebaute, genauere Lokalisation dieses Zentrums zeigte, daß es sich bei dem Wasser- und Salzstich um die Verletzung vegetativer, dem dorsalen Vaguskern zugehöriger Kerngruppen in der Formatio reticularis handelt, die ihrerseits wieder mit ähnlichen Kerngruppen im Corpus mammillare, dem Nucleus periventricularis und der Regio subthalamica in Verbindung stehen. Hiermit stimmt überein, daß auch von diesen Stellen des Zwischenhirns sich nach Piqûre ähnliche Wirkungen, wenigstens auf den Wasserwechsel erzeugen ließen, wie Versuche von *Aschner*[14]), *Leschke*, *Dresel* und *Lewy* gezeigt haben. Die besondere Bedeutung gerade dieser Zentren für den Wasserstoffwechsel ergab sich dann auch aus der genaueren Durcharbeitung der anatomischen Befunde beim Diabetes insipidus, wie *Leschke* sie gegeben hat, und entsprechenden Tierversuchen. Die von Anfang an nicht sehr fest fundierte Theorie *Franks* von der hypophysären Genese des Diabetes insipidus bzw. der ausschließlich hormonalen Beeinflussung des Wasser- und Salzstoffwechsels mußte so mehr und mehr an Boden verlieren.

Wichtig war einmal die negative Feststellung, daß Extirpation der Hypophyse keineswegs Polyurie im Gefolge haben muß, dann aber vor allem die positive, daß die Durchschneidung des Prozessus infundibuli der parainfundibularen Region des Hypothalamus regelmäßig Polyurie und Polydipsie zur Folge hat (*Bailey*)[15]. Besonders wichtig sind in diesem Zusammenhang die von Camus und *Roussy*[16]) und von *Lhermitte*[17]) erhobenen pathologisch-anatomischen Befunde. In einem Fall von Diabetes insipidus bestand zwar ein, die ganze Hypophyse zerstörender Absceß, aber gleichzeitig fanden sich auch entzündliche und degenerative Veränderungen im Nucleolus proprius des Tuber cin. sowie in den Nucl. paraventriculares; in einem anderen Falle wurden *nur* an dieser Stelle Zerstörungen gefunden. Demgegenüber bedeutet es keinen Widerspruch, wenn in einer Reihe von Fällen [*Hohlweg*[18]), *Goldzieher*[19]), *Berblinger*[20]), *Domagk*[21])] lediglich Veränderungen in der Neurohypophyse bzw. in der Pars intermedia gefunden wurden, da bei den innigen genetischen und funktionellen Beziehungen gerade dieser Hypophysenteile zu den benachbarten Hirnabschnitten, deren Funktion auch in Mitleidenschaft gezogen werden muß.

Trotz dieser übereinstimmend auf das Zwischenhirn hinweisenden Befunde besteht aber für das Verständnis der Stoffwechselvorgänge im einzelnen eine Hauptschwierigkeit in unvermindertem Maße fort: Das ausgebildete oder rudimentäre Bild des Diabetes insipidus und der verwandten Störungen zeigt stets Alterationen des Wasser- und Salzstoffwechsels gleichzeitig, in inniger gegenseitiger Abhängigkeit und Koppelung, und wenn man an eine bestimmte Stelle des Zentralorgans ein osmoregulatorisches Zentrum lokalisiert, so ist damit für die Einsicht in die Einzelvorgänge, deren Verschiedenartigkeit oben schon angedeutet wurde, noch wenig gewonnen. Der Angriffspunkt der vom Nervensystem ausgehenden Reize, die Beschaffenheit und die Funktion der Gewebe, die Austauschverhältnisse mit der Blutflüssigkeit und mit der Niere können in dem hochorganisierten Säugetierorganismus und beim Menschen, unter den wechselnden Bedingungen der Nahrungsaufnahme und -verwertung, in der Abhängigkeit der Gewebsfunktionen von dem System der endokrinen Drüsen, keineswegs als einheitlich gegeben angesehen werden.

Es entsteht also gerade für die klinische Medizin das lebhafte Bedürfnis unter einfacheren, übersichtlicheren Bedingungen, gewissermaßen an einem Modell, die Gesetze der nervösen Osmoregulation zu studieren. Ein erster, zweifellos sehr wichtiger Anfang auf diesem Gebiete ist die Arbeit *Pohles*[22]) über den Einfluß des Nervensystems auf die Osmoregulation beim Frosch.

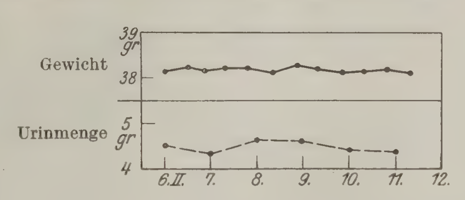
Der Frosch ist als Versuchstier hier besonders geeignet, weil er einerseits bereits über eine fein abgestimmte Osmoregulation verfügt, anderer-

seits aber in seinem Wasserhaushalt doch wesentlich labiler ist als der Warmblüterorganismus. Seine Wasserbilanz wird hergestellt mittels der Haut, die nach *Overton*[23]) ungefähr die gleichen Eigenschaften hat wie die Plasmahaut der Zellen. Wasseraufnahme durch die Haut und Abgabe durch die Nieren halten sich unter normalen Verhältnissen die Wage. Trocken gehalten, gibt der Frosch bis zu 30% seines Körpergewichtes an Wasser ab, um es, ins Wasser zurückgebracht, alsbald wieder zu speichern, auf eine hypertonische Umgebungsflüssigkeit (bis etwa $1^1/_2$—2% NaCl) vermag er sich durch entsprechende Wasserabgabe einzustellen. Für die Durchführung der Versuche ist besonders wichtig, daß eine Wasseraufnahme durch den Magendarmkanal überhaupt nicht stattfindet und auch keine Fütterung stattzufinden braucht. Es fehlt also der in allen Versuchen sonst so störende Durst mit seinen so schwer zu beurteilenden Folgeerscheinungen im Stoffwechsel. Der Wasserbedarf des Frosches regelt sich eben lediglich entsprechend den osmotischen Anforderungen der Gewebe, deren Quellung und Entquellung sich genau verfolgen läßt.

Es schien somit die Möglichkeit gegeben, auf den *Pohle*schen Untersuchungen fußend, eine Klärung der aus der menschlichen Pathologie sich ergebenden Fragen der zentralen Osmoregulation zu versuchen.

In unserer Versuchstechnik hielten wir uns im ganzen an die Angaben *Pohles*. Wir verwandten nur ausgewachsene Eskulenten in den Monaten Januar bis August 1923. Während der Laichzeit unterbrachen wir unsere Versuche, da wir uns davon überzeugen mußten, daß in dieser Periode mit konstanten Gewichtsverhältnissen nicht zu rechnen ist. Die Resultate unserer Untersuchungen gründen sich auf ein Material von mehr als 120 Tieren.

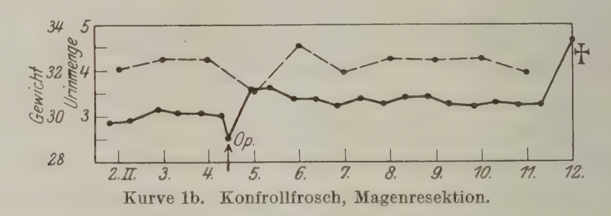
Die Frösche wurden einzeln in sauberen, mit Leitungswasser gefüllten Standgefäßen gehalten. Das Körpergewicht wurde nach sorgfältigem Abtrocknen des Körpers und vorheriger Entleerung der Harnblase mit dem Katheter bestimmt. Um Urinverluste zu vermeiden, wurde vor Beginn der Versuchsperiode die Kloake durch eine Umstechungsnaht verschlossen, die beim jedesmaligen Katheterismus leicht gelockert werden konnte. Man bekommt auf diese Weise sehr konstante Gewichtszahlen bei gleichmäßigen Urinmengen (vgl. Kurve 1a). Einem Körpergewicht von etwa 30 g entspricht eine tägliche Harnmenge von etwa 4—5 ccm.



Kurve 1a. Normaler Frosch, gleichmäßige Wasseraufnahme und -Abgabe.

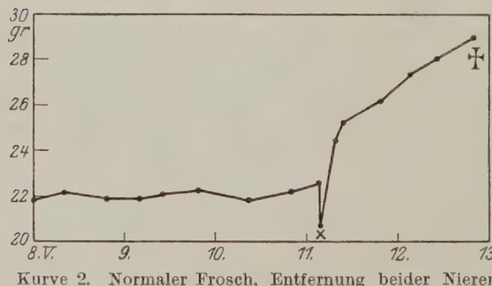
In einer Reihe von Kontrollversuchen überzeugten wir uns zunächst

davon, daß verschiedene, größere oder kleinere Operationen an sich auf Wasseraufnahme und Abgabe ohne Einfluß sind. So war z. B. auch in unseren Versuchen die Entfernung des Großhirns, oder die totale Resektion des Magens, abgesehen von der geringen, durch Blut- und Säfteverlust bei der Operation bedingten, aber bald wieder ausgeglichenen Gewichtsabnahme für den Wasserumsatz belanglos (Kurve 1b). Auch Hodenexstirpation änderte Gewicht und Urinmenge nicht.



Kurve 1b. Konfrollfrosch, Magenresektion.

Änderungen des Körpergewichts bekamen wir dagegen, ebenso wie *Pohle*, nach Nierenexstirpation. Wurde nur eine Niere entfernt, so erfolgte eine geringe Gewichtszunahme, die aber nach einigen Tagen, offenbar nach entsprechender Mehrleistung der zurückgelassenen Niere, sich wieder ausglich. Exstirpation beider Nieren hatte zunehmenden Gewichtsanstieg und Tod im Koma zur Folge. (vgl. Kurve 2).



Kurve 2. Normaler Frosch, Entfernung beider Nieren (Gewichtskurve).

Eingriffe am Nervensystem: Nach Durchtrennung des Rückenmarks in der Höhe des 4. B. W., also vor dem Abgang des N. splanchnicus, sahen wir, wie *Pohle*, keinen merklichen Einfluß auf den Wasserhaushalt. Der einzige deutliche und immer wieder zu beobachtende Effekt waren größere Schwankungen im Gewicht und in der Harnmenge.

Die Durchtrennung der Nn. vagi an ihrer Austrittsstelle aus dem Rückenmark hatte, mit Ausnahme eines Falles, stets den Tod der Tiere innerhalb von 24 Stunden zur Folge. Der einzige länger überlebende Frosch zeigte bei viertägiger Beobachtung nur eine geringfügige Verringerung seines Wasserumsatzes, aber keine Gewichtszunahme.

Unsere Hauptaufmerksamkeit galt, entsprechend unserer speziellen Fragestellung, den Operationen an der Hypophyse und den angrenzenden Hirnteilen. Auch hier folgten wir der Technik *Pohles*. Die Tiere wurden auf den Rücken gelegt, der Unterkiefer maximal caudalwärts nach unten heruntergeklappt, so daß die Gaumenplatte des Oberkiefers

bequem zugänglich wird. Nach medianer Durchschneidung der Schleimhaut wurde dann das Os parabasale freigelegt und trepanniert. Der glanduläre Teil der Hypophyse, beim Frosch Pars posterior genannt, wird dann sofort sichtbar, er läßt sich leicht und ohne Nebenverletzungen als Ganzes herauslösen.

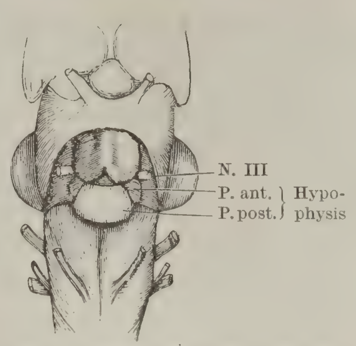


Abb. 1. Hypophysis cerebri von der Ventralfläche (nach *Gaupp*).

Erst nach Abtragung des glandulären Teils wird die viel kleinere Pars neuralis s. anterior der Hypophyse sichtbar (vgl. *Gaupp*[24]), S. 78, Abb. 22 e

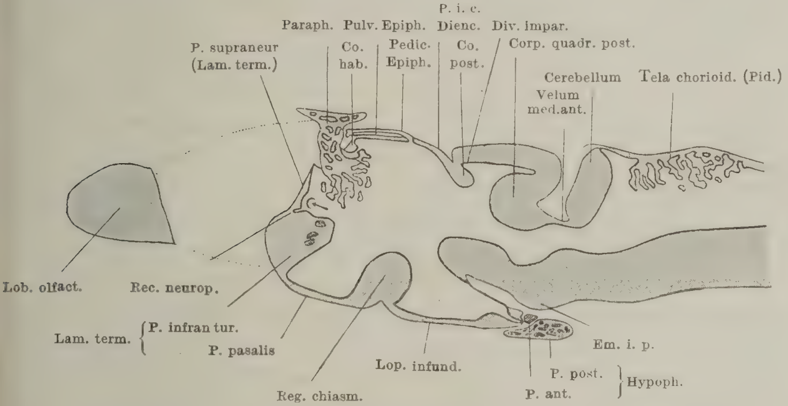


Abb. 2. Medianschnitt durch das Gehirn einer jungen Rana fusca. (Gesamtlänge 25 mm.) Vergr. 20. Wenig schematisiert (nach *Gaupp*).

und S. 25, Abb. 8.) Nach *Gaupp* hängt dieser Teil „sehr eng, wenn auch durch eine deutliche Bindegewebsgrenze getrennt, mit der caudalen Wand des Ventr. Lob. infundibularis zusammen. Seitwärts

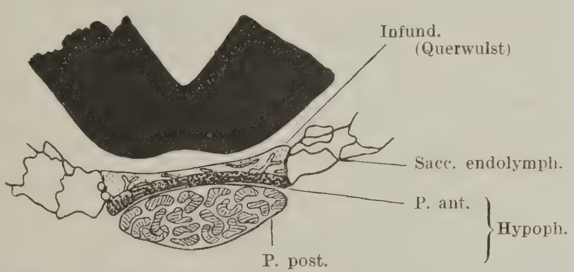


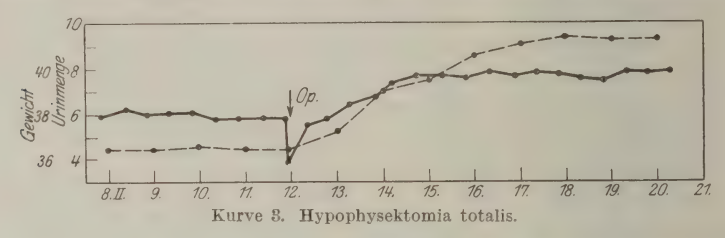
Abb. 3. Frontalschnitt durch d. Froschhirn in Höhe d. Hypophyse (nach *Gaupp*).

sind die dünnen Wände des Saccus endolymphaticus an der Pars anterior befestigt.“ Infolgedessen ist bei der Abtragung dieses Hypophysenteils, die übrigens wegen der Kleinheit der Verhältnisse nur unter Anwendung der binokularen Lupe möglich ist, eine Verletzung

des Infundibulum unvermeidlich. Für die Beurteilung der hiernach auftretenden Folgeerscheinungen ist die Berücksichtigung dieser Tatsache von ganz besonderer Wichtigkeit.

*A*. In einer ersten Serie von Versuchen (14) beschränkten wir uns darauf, nur den glandulären Teil der Hypophyse zu entfernen. Der Effekt war nur sehr geringfügig. In dem größten Teil der Fälle zeigte sich gar keine Beeinflussung des Wasserwechsels, in einigen wurde eine kurz (3 Tage) dauernde Polyurie bei konstantem Gewicht, in 2 Fällen eine geringe Gewichtszunahme bei konstanter Urinmenge beobachtet.

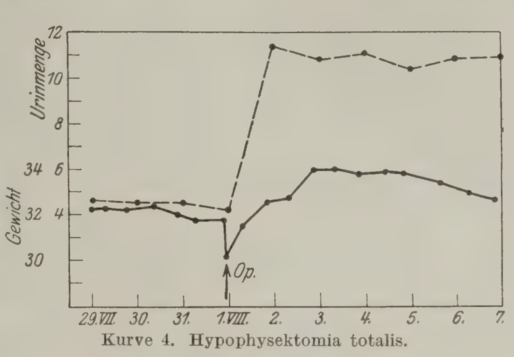
*B*. Wesentlich anders war das Ergebnis bei der Entfernung der ganzen Hypophyse (P. ant. und P. post.). Wir verfügen hier über 20 gelungene Operationen. Tiere, die in den ersten 36—48 Stunden nach der Operation ad exitum kamen — ein übrigens seltenes Vorkommnis — blieben für die Beurteilung der Ergebnisse außer Betracht, da bei schwerer, allgemeiner Schädigung der Tiere auch die Funktionen des Wasserwechsels



Kurve 3. Hypophysektomia totalis.

gestört und unübersehbar sind. In 75% der Fälle kommt es im Anschluß an diese Operation zu einer mehr oder weniger beträchtlichen Gewichtszunahme der Tiere, die bis zu deutlich sichtbarem, besonders an den Oberschenkeln und den Bauchpartien lokalisiertem Ödem führen kann, ein Symptom, das auch *Pohle* gefunden hat. Der Verlauf der Gewichtskurve (vgl. Kurve 3) ist im allgemeinen derart, daß der geringe durch die Operation bedingte Gewichtsverlust nach etwa 6 Stunden ausgeglichen ist, hiernach nimmt dann das Körpergewicht langsam und ständig zu, um durchschnittlich nach 2—3 Tagen das Maximum zu erreichen. Die Lebensdauer der so operierten Frösche schwankte zwischen 7 und 25 Tagen. Im allgemeinen wird das Gewicht auf der einmal erreichten Höhe konstant erhalten (die letzten Lebenstage bleiben auch hier unberücksichtigt). In einigen Fällen sank dagegen das Gewicht nach etwa 6 Tagen langsam wieder ab (vgl. Kurve 4). Dabei hielt sich die Urinmenge auf gleicher Höhe. Es muß also hier eine sich langsam vermindernde Wasseraufnahme vorliegen. Außer dieser Gewichtszunahme war in fast allen unseren Fällen (nur 2 Tiere verhielten sich negativ) eine, allerdings sehr verschieden starke Zunahme der Harnmenge festzustellen. Dieser Befund steht im Gegensatz zu den Angaben *Pohles*, der sogar regelmäßig Oligurie nach der Hypophysen-

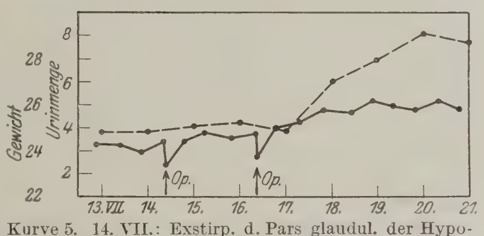
exstirpation beobachtet hat. Die Zunahme der Harnmenge war schon in den ersten 24 Stunden post op. in geringem Grade bemerkbar. In den nächsten Tagen stieg sie langsam auf das Doppelte bis Dreifache der Normalmenge (vgl. Kurve 2). Nur in wenigen Fällen erreichte sie schon in den ersten 24 Stunden den maximalen Wert. Die Polyurie dauerte meist bis zum Ende der Beobachtungszeit an. Aufgefallen ist uns, daß bei den während des Sommers, nach der Laichzeit, operierten Tieren der Grad der Polyurie noch viel beträchtlicher war (Kurve 4).



Kurve 4. Hypophysektomia totalis.

*C.* Um den Nachweis zu führen, daß die eben beschriebenen Störungen im Wasserhaushalt in der Tat nur auf die Entfernung der Pars neuralis der Hypophyse zu beziehen sind, haben wir in einer Reihe von Versuchen zunächst nur die Pars glandularis entfernt, wie stets, ohne daß eine erkennbare Wirkung eintrat. Nahmen wir dann einige Tage später bei den gleichen Tieren auch noch die Pars neuralis der Hypophyse fort, so kam es alsbald zu Gewichtsanstieg und Polyurie (vgl. Kurve 5).

*D.* Die *Pohle*schen Versuche wiederholend, haben wir dann in einer Serie von 16 Fällen Operationen an den Zweihügeln ausgeführt. Es wurde die Schädelkapsel von oben eröffnet und dann mit einem feinen Starmesserchen die oberste Schicht der Zweihügel abgetragen, in einer Dicke von etwa $^1/_2$—$^3/_4$ mm. Der Eingriff ruft bei den Tieren die schon von *Pohle* beschriebene, eigenartige Erregung hervor: sie sitzen zwar ruhig da, reagieren aber auf die geringsten Reize mit großer motorischer Unruhe. Auch die merkwürdige Erscheinung eines Krampfes des Kloakensphinkters beobachteten wir.

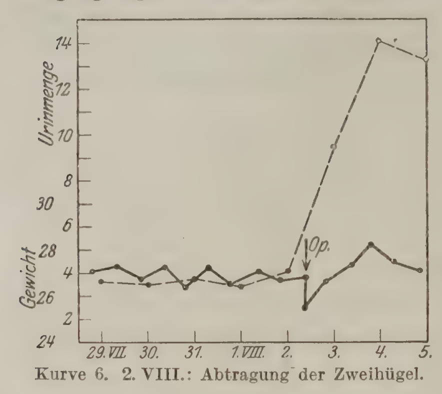


Kurve 5. 14. VII.: Exstirp. d. Pars glaudul. der Hypophyse. 16. VII.: Exstirp. d. Pars neuralis der Hypophyse.

Der Erfolg der Operation war in allen Fällen eine sofort einsetzende starke Vermehrung der Harnmenge bis um 300—400% der Norm. Dabei blieb das Körpergewicht meist konstant (vgl. Kurve 6).

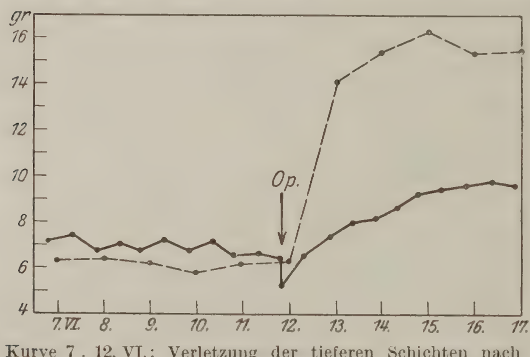
*E.* Trägt man dagegen nicht nur die oberste Schicht der Zweihügelregion, sondern auch die tiefer gelegenen Schichten nach dem Hypo-

thalamus zu ab, so ist der Erfolg ein ganz anderer. Es ist zwar auch eine Polyurie wie in den letzterwähnten Versuchen zu beobachten, außerdem kommt es aber regelmäßig zu einem deutlichen Gewichtsanstieg, gelegentlich sogar zu manifester Ödembildung (vgl. Kurve 7).



Kurve 6. 2. VIII.: Abtragung der Zweihügel.

*F.* Im Gegensatz zu diesem Ergebnis stehen die Resultate bei Versuchen, bei denen wir uns bemühten, lediglich den Ventr. Lobi infundibuli zu verletzen, ohne dabei die Hypophyse gleichzeitig in Mitleidenschaft zu ziehen. Die Operationsmethode ist recht schwierig, da die große Pars glandularis den Zugang erschwert. Wir haben deswegen in einigen Fällen die Pars glandularis vorher entfernt. Ihre Bedeutungslosigkeit für den Wasserwechsel ging ja schon aus den oben erwähnten Versuchen hervor und konnte hier erneut bestätigt werden. Der Stich in den Lob. infundibuli wurde dann erst nach einem Intervall von einigen Tagen in einer zweiten Sitzung ausgeführt. Man darf dabei, um Nebenverletzungen zu vermeiden, nur eine sehr feine Verletzung setzen. Wir verfügen im ganzen über 4 solcher Operationen, deren vollständiges Gelingen durch die später vorgenommene Sektion bestätigt werden konnte.



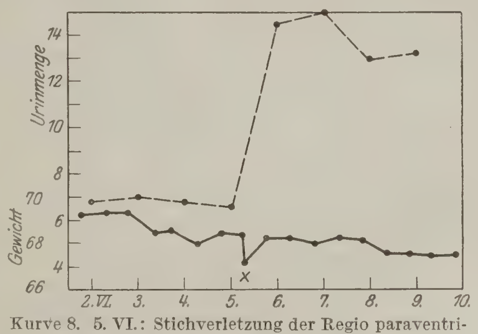
Kurve 7. 12. VI.: Verletzung der tieferen Schichten nach dem Hypothalamus zu.

Das Ergebnis war in allen Fällen eine deutliche Polyurie von gleichem Typus, wie wir sie auch bei den Zweihügeloperationen bekommen haben. Auch hier blieb das Körpergewicht konstant (Kurve 8).

Überblicken wir die Ergebnisse unserer Untersuchungen, soweit wir sie bisher wiedergegeben haben, so wird deutlich, daß bestimmte Eingriffe am Zentralnervensystem des Frosches seinen Wasserwechsel wesentlich und nachhaltig beeinflussen. Es erhebt sich sofort die Frage, in welchem Verhältnis die verschiedenartigen nach den einzelnen Operationen auftretenden Folgeerscheinungen zueinander stehen und ob es möglich ist, den jeweiligen Mechanismus ihrer Genese aufzuklären.

1. Die klarsten Verhältnisse bestehen nach der Abtragung der Zweihügel. Die einzige hiernach beobachtete Veränderung war eine alsbald einsetzende sehr erhebliche Polyurie. Ihr Zustandekommen ist a priori auf zweierlei Weise denkbar:

Entweder werden primär die Nieren zu stärkerer Tätigkeit veranlaßt und eine sekundär größere Wasseraufnahme ist die Folge, oder die Haut nimmt primär mehr Wasser auf als unter normalen Verhältnissen, wobei dann später die Niere erst ein größeres Wasserangebot erhält und auch zu bewältigen imstande ist. Es handelt sich also mit anderen Worten um die Entscheidung der so häufig in der Pathologie auftauchenden Frage: Liegt eine primäre Polyurie oder eine primäre „Polydipsie" vor? *Pohle* glaubte eine Erklärung für die Genese der Zweihügelpolyurie dadurch zu finden, daß er eine Polyurie auch nach Durchschneidung der vorderen Wurzeln bekam. Da bekanntlich in den vorderen Wurzeln Vasoconstrictoren verlaufen, so müßten mit ihrer Durchschneidung die Dilatatoren das Übergewicht bekommen, und so sich die gesteigerte Wasseraufnahme durch die Haut erklären. Es würde sich also um ein im wesentlichen vasomotorisches Phänomen handeln. Diese Erklärung mag für die nach Wurzeldurchschneidung eintretende Polyurie wohl zutreffen, zumal ihr eine Verminderung der Harnmenge bei Durchschneidung der hinteren Wurzeln entspricht (Ausfall der Dilatatoren), aber es erscheint doch zunächst noch fraglich, ob lediglich dieser Analogie wegen die Zweihügelpolyurie wirklich mit der nach Durchschneidung der vorderen Wurzeln wesensgleich ist.



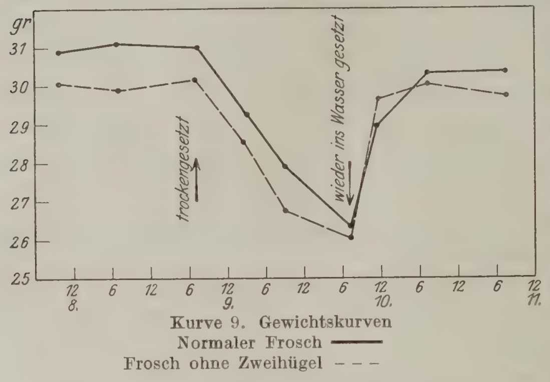
Kurve 8. 5. VI.: Stichverletzung der Regio paraventricularis unter Schonung der Hypophyse.

Gegen die Auffassung einer reinen Vasomotorenwirkung könnte man die Dauer des Phänomens anführen. Wir beobachteten in allen unseren Versuchen, daß die Polyurie nach der Zweihügeloperation während der ganzen Versuchsdauer in unvermindertem Grade anhielt. Bei einer Vasomotorenstörung müßte man dagegen erwarten, daß die normale Einstellung sich nach kürzerer Zeit wiederherstellen würde.

Um den Mechanismus aufzuklären, suchten wir uns in erster Linie über die Bedeutung der Niere beim Zustandekommen der Zweihügelpolyurie zu orientieren.

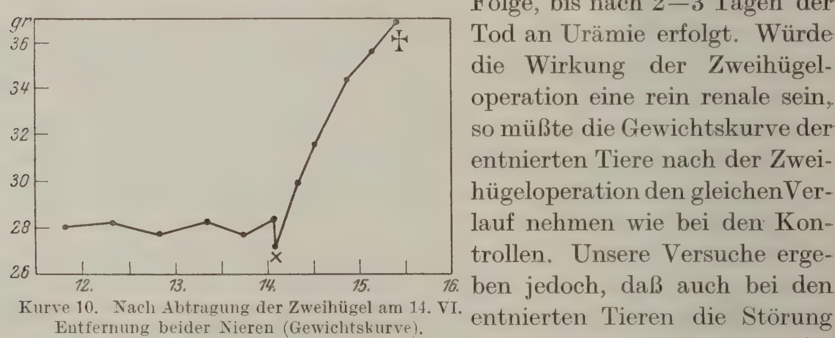
In einer ersten Reihe von Versuchen arbeiteten wir mit gänzlich trocken gehaltenen Tieren. Normalerweise nehmen Frösche hierbei

rasch und beträchtlich an Gewicht ab, wobei die Wasserabgabe durch Verdunstung durch die Haut den Hauptanteil bildet (vgl. Kurve 9). Würde nun infolge der Zweihügeloperation eine spezifische Beeinflussung der Niere eintreten, so müßte im Trockenversuch die Harnmenge größer sein als bei den Kontrolltieren und die Gewichtsabnahme entsprechend erheblicher, da ja der Frosch mangels der Möglichkeit, seinen Wasserbedarf durch erhöhte Wasseraufnahme zu decken, die erhöhten Anforderungen der Niere auf Kosten seines Gewebswassers bestreiten müßte. Unsere Versuche ergaben indessen (vgl. Kurve 9), daß bei den operierten Zweihügeltieren im Trockenversuch keine größere Gewichtsabnahme eintritt als bei den Kontrollen. Eine primäre renale Polyurie kann also nicht vorliegen.




Kurve 9. Gewichtskurven
Normaler Frosch ———
Frosch ohne Zweihügel – – –

Mit dieser Deutung stimmt überein das Ergebnis der Nierenexstirpation. Wie schon oben hervorgehoben, hat die Entfernung beider Nieren beim Frosch ein langsames Ansteigen des Körpergewichts zur Folge, bis nach 2—3 Tagen der Tod an Urämie erfolgt. Würde die Wirkung der Zweihügeloperation eine rein renale sein, so müßte die Gewichtskurve der entnierten Tiere nach der Zweihügeloperation den gleichen Verlauf nehmen wie bei den Kontrollen. Unsere Versuche ergeben jedoch, daß auch bei den entnierten Tieren die Störung des Wasserhaushaltes nach der Zweihügeloperation deutlich manifest wird. Wir fanden ein schnelleres und stärkeres Ansteigen des Körpergewichtes, woraus nunmehr mit Sicherheit zu schließen ist, daß eine erhöhte Wasseraufnahme durch die Haut stattgefunden hat (vgl. Kurve 10). Hiermit stimmt auch überein, daß wir nach der Operation regelmäßig eine beträchtliche Hydrämie des Blutes fanden, bei normalen Fröschen beträgt der Refraktometerwert des Blutserums 33—36°, bei den operierten 27—29°. Da wir




Kurve 10. Nach Abtragung der Zweihügel am 14. VI. Entfernung beider Nieren (Gewichtskurve).

gesehen haben, daß der Trockenfrosch keine Polyurie aufweist, kann diese Hydrämie nicht eine primäre Folge der Zweihügelverletzung sein, sondern sie ist offenbar zurückzuführen auf die erhöhte Wasseraufnahme; sie ist direkt vergleichbar der Hydrämie, die wir auch im Säugetierorganismus nach abundanter Wasseraufnahme beobachten.

Das Ergebnis ist also, daß wir die Zweihügelpolyurie auf eine erhöhte Wasseraufnahme durch die Haut zurückführen müssen, der aller Wahrscheinlichkeit nach der Ausfall einer zentralen Hemmungswirkung zugrunde liegt. Der Niere fällt lediglich die passive Funktion der Bewältigung des größeren Flüssigkeitsangebotes zu. Die Konstanz des Körpergewichtes zeigt, daß sie sich dieser erhöhten Inanspruchnahme leicht anzupassen vermag.

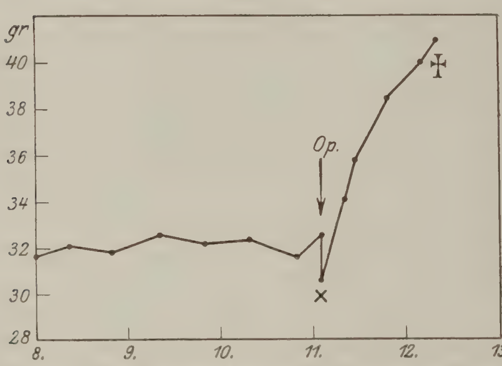
2. Polyurie bei konstantem Körpergewicht beobachteten wir außer nach Zweihügeloperationen auch nach Verletzung des Infundibulums. Es fragt sich daher, ob hier genetisch die gleichen Bedingungen vorliegen wie bei den Zweihügelversuchen. Bei der geringen Zahl vollkommen gelungener Experimente und der Schwierigkeit ihrer technischen Durchführung mußten wir hier von den eben geschilderten Variationen der Versuchsbedingungen Abstand nehmen, die uns eine analoge Änderung der osmotischen Verhältnisse direkt hätten anzeigen können. Indessen bilden der zeitliche Verlauf der Polyurie, d. h. ihr Einsetzen unmittelbar nach dem Eingriff, der Grad der Polyurie und ihre Dauer während der ganzen Beobachtungszeit, ferner die auch hier von uns nachgewiesene Hydrämie so völlig übereinstimmende Kriterien, daß wir uns für berechtigt halten, ihre Bedingungen als gleichartig anzunehmen. Wir folgern daher, daß auch dem Lobus infundibularis eine ähnliche, den Wasserwechsel regulierende Funktion zukommt.

3. Viel komplizierter liegen die Verhältnisse bei den Eingriffen an der Hypophyse und den tiefen Schichten des Zwischenhirns unterhalb der Zweihügel. Wie oben ausgeführt, sind die Folgeerscheinungen nach beiden Eingriffen in allen Einzelheiten gleichartig, auch die weiteren, sogleich anzuführenden Versuche ergaben übereinstimmende Ergebnisse in beiden Gruppen von Experimenten. Es ist daher anzunehmen, daß die totale Exstirpation der Hypophyse und die Zerstörung der tiefen Schichten des Zwischenhirns bezüglich der Osmoregulation die gleichen Veränderungen bedingt. Es ist wichtig, hier nochmals darauf hinzuweisen, daß die Entfernung des glandulären Teils der Hypophyse für den Wasserwechsel völlig bedeutungslos ist, Störungen treten ausschließlich, aber auch regelmäßig, auf nach Entfernung der Neurohypophyse. Ihre Exstirpation hat ebenso wie die Zerstörung der genannten Teile des Zwischenhirns Polyurie und eine Zunahme des Körpergewichtes, die in vielen Fällen bis zu manifester Ödembildung führt,

zur Folge. Bei erhöhtem Wasserumsatz ist also die Wasseraufnahme größer als die Wasserausscheidung.

Betrachtet man den Verlauf der Polyurie in diesen Fällen, so ist der Unterschied gegenüber der Zweihügelpolyurie offensichtlich. Die Polyurie entwickelt sich allmählich, sie erreicht ihr Maximum erst einige Tage nach der Operation, sie ist quantitativ weniger ausgesprochen und klingt zuweilen nach einigen Tagen schon wieder ab.

Bei der Beantwortung der Frage nach der Genese dieser Störungen ist auch zunächst wieder klarzustellen, welche Rolle der Niere zufällt. Würde eine relative Verminderung der Wasserausscheidungsfähigkeit der Niere vorliegen — es ist zuzugeben, daß die neben der Ödembereitschaft bestehende Polyurie schon von vornherein gegen eine solche Vorstellung spricht — so müßten nephrektomierte Tiere im Vergleich mit den Kontrolltieren eine geringere Wasserretention im Körper aufweisen. Unsere Versuche haben aber das Gegenteil ergeben. Wir fanden bei unmittelbar nacheinander ausgeführter Hypophysenexstirpation bzw. Zwischenhirnverletzung und beiderseitiger Nephrektomie ein rascheres und stärkeres Ansteigen des Körpergewichtes als bei den nur nephrektomierten Kontrollen (Kurve 11).



Kurve 11. Nach Verletzung der tiefen Schichten nach dem Hypothalamus zu am 11. VII. Entfernung beider Nieren. (Gewichtskurve).

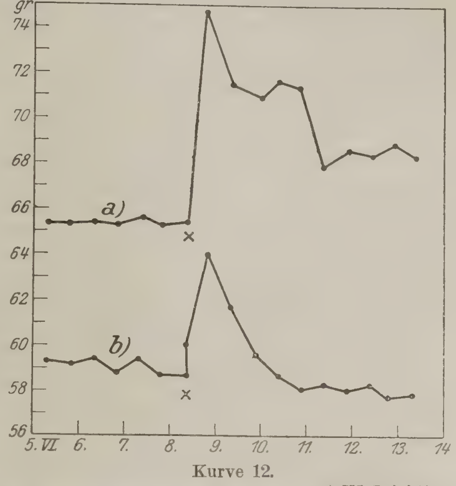
Die Unabhängigkeit der gefundenen Stoffwechselveränderungen von der Nierenfunktion zeigte außerdem auch der Ausfall der entsprechenden Trockenversuche. Normalfrösche und solche nach totaler Hypophysenexstirpation bzw. Verletzung des Zwischenhirns zeigten bezüglich ihres Wasserverlustes keinerlei Unterschiede. Differenzen traten erst auf, wenn die trocken gehaltenen Tiere wieder ins Wasser zurückgebracht wurden. Die operierten nehmen dann schneller und mehr Wasser auf und kommen so auf ein höheres Gewicht als zu Beginn des Versuchs. Der Grund für das Auftreten der Ödeme oder der Ödemneigung muß hiernach in einer Alteration der Gewebe gesucht werden, die bei erhöhter Wasseraufnahme zu stärkerer Wasserbindung im Gewebe führt.

Eine endgültige und direkte Bestätigung dieser Auffassung brachte aber erst folgende Versuchsanordnung: 1. Spritzt man einem normalen Frosch 2 ccm einer 5proz. NaCl-Lösung in den dorsalen Lymphsack, so

wird die injizierte Wasser- und Salzmenge in etwa 36 Stunden nahezu quantitativ wieder ausgeschieden. Führt man den gleichen Versuch bei einem hypophysektomierten Frosch aus, so erfolgt die Salzausscheidung und in geringerem Grade auch die Wasserausscheidung verzögert und unvollständig (vgl. Kurve 12).

2. Ein normaler, in Leitungswasser gehaltener, seit langem hungernder Frosch scheidet in 6 Stunden 1,8 ccm Urin mit 0,25 mg NaCl aus, etwa die gleiche Menge, die er während dieser Zeit aufgenommen hatte. Der Blutserumkochsalzgehalt beträgt 0,51%, der Refraktometerwert 35,5. Nach totaler Hypophysektomie fanden wir bei demselben Tier einen Refraktometerwert von 27,8, einen Blutserumkochsalzgehalt von 0,43%. Die Wasseraufnahme betrug in 6 Stunden 7,2 ccm mit 0,46 mg NaCl. Davon wurden 6,1 ccm mit 0,29 mg NaCl ausgeschieden. Es wurden also 1,1 ccm Wasser mit 0,17 mg NaCl retiniert.

3. Bei einem in 0,5 proz. NaCl-Lösung gehaltenen Frosch betrug die NaCl-Ausscheidung im Urin in der Vorperiode 0,19%. Nach der Hypophysektomie sank die NaCl-Ausscheidung auf 0,08%. Die Salzretention wird auf diese Weise also noch deutlicher sichtbar.




Kurve 12.

a) hypophysektomierter Frosch } am 8. VI. Injektion
b) normaler Frosch } von 2 ccm 5% NaCl Lösung.

(Gewichtskurven)

Das übereinstimmende Ergebnis aller dieser Versuche ist also, daß die Entfernung der neuralen Hypophyse und die Verletzung des Zwischenhirns eine Störung des Salzstoffwechsels zur Folge hat, deren Angriffspunkt im Gewebe zu suchen ist.

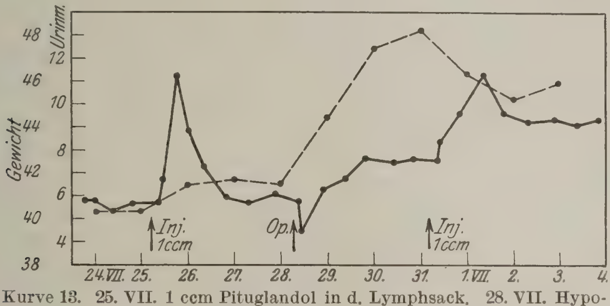
Es ist nötig, noch kurz auf die Bedeutung der Polyurie bei der zuletzt besprochenen Gruppe von Versuchen einzugehen. Die Unterschiede gegenüber der Zweihügelpolyurie wurden bereits oben hervorgehoben und man könnte eben wegen dieser Differenzen daran denken, daß auch ihre Ursache eine besondere wäre. Da wir aber gesehen haben, daß auch bei den hypophysektomierten Tieren und denen mit Zwischenhirnverletzung eine erhöhte Wasseraufnahme und eine Hydrämie des Blutes nachweisbar, andererseits aber eine Alteration der Nierenfunktion auszuschließen ist, wird diese Annahme unwahrscheinlich. Für die Erklärung der hier beobachteten Polyurie ist es von Bedeutung, daß wir als Begleiterscheinung eine abnorme Salzretention im Gewebe nach

gewiesen haben. Es liegt somit ein der Polyurie direkt entgegenwirkendes Moment vor und hierauf möchten wir es zurückführen, daß ihre Erscheinungsform in der angegebenen Weise abgeändert wird. Gerade die Kombination zweier so ungleichartiger Folgeerscheinungen nach den Verletzungen am Zentralnervensystem, wie Polyurie und Ödem es sind, zeigt, daß hier zwei Reihen von Störungen nebeneinander verlaufen: eine Störung des Wasserwechsels auf der einen und eine Störung des Salzstoffwechsels auf der anderen Seite. Den besonders leicht zu übersehenden Verhältnissen der Osmoregulation des Frosches allein ist es zuzuschreiben, daß unsere relativ einfachen Versuchsbedingungen einen Einblick in diesen Mechanismus gestatten.

Über die topographische Lokalisation der von uns gefundenen Funktionsstörungen erlauben unsere Versuche bisher kein abschließendes Urteil, hierzu wären genaue histologische Untersuchungen der verletzten Hirnstellen unter Verfolgung der sekundären Degenerationserscheinungen notwendig. Unter Berücksichtigung unserer Versuchsergebnisse ist nur auszusagen, daß die Verletzung der Zweihügelregion ebenso wie die des Infundibulums eine isolierte Störung des Wasserwechsels zur Folge hat. Es ist daher wahrscheinlich, daß von beiden Stellen aus funktionell gleichartige Nervenbahnen lädiert werden. Wenn demgegenüber die Entfernung der Hypophyse, oder genauer gesagt, lediglich die Herausnahme ihres neuralen Teiles, ebenso wie die Verletzung der Zwischenhirnregion neben der Wasserstörung auch eine im Ödem zum Ausdruck kommende Salzstoffwechselstörung zur Folge hat, so geht daraus hervor, daß an den hier getroffenen Stellen zweierlei funktionell differente Zellgruppen oder Nervenbahnen dicht nebeneinander gelagert sein müssen.

Nach dieser Auffassung wird auch verständlich, weshalb unsere Versuchsergebnisse in einem Teil der Fälle von denen *Pohles* differieren. Wie erwähnt, bekam er nach Hypophysenexstirpation Ödem und Oligurie, in unserem Sinne also eine reine Gewebsstörung. Da nun bei der vollständigen Herausnahme der neuralen Hypophyse eine Mitverletzung der infundibularen Region unvermeidlich ist, wir aber gesehen haben, daß die Verletzung einer bestimmten Stelle des Infundibulums Polyurie, d. h. eine isolierte Wasserstörung zur Folge hat, so liegt augenscheinlich eine bei den engen räumlichen Beziehungen leicht erklärliche, technische Differenz vor: je ausgedehnter die Verletzung des Infundibulums bei der Herausnahme der Hypophyse ausfällt, um so eher muß auch die infundibuläre Funktionsstörung, die Polyurie, zutage treten. Unter Berücksichtigung dieser anatomischen Verhältnisse ergibt sich aber auch die Möglichkeit einer genaueren Lokalisation der Salzstoffwechselstörung: sie erweist sich als abhängig von der Entfernung des neuralen Teiles der Hypophyse.

Erörtern wir schließlich noch die Frage, ob unsere Versuche ein Urteil darüber erlauben, auf welchem Wege die in der Peripherie wahrnehmbare Störung der Gewebsfunktion zustande kommt, so ist es naheliegend, eine hormonale Wirkung anzunehmen, in dem Sinne, daß der Ausfall des Hypophysensekretes eine allgemeine Alteration der Zellfunktionen in der Richtung einer erhöhten Quellbarkeit zur Folge hätte. Nun ist aber bekannt, daß das Hypophysensekret, und zwar wie *F. Brunn*[25]) auch am Frosch gezeigt hat, gerade das Hinterlappenprodukt eine erhöhte Wasserbindung bewirkt. In eigenen Versuchen konnten wir dies bestätigen (vgl. Kurve 13).



Kurve 13. 25. VII. 1 ccm Pituglandol in d. Lymphsack. 28. VII. Hypophysektomia totalis. 31. VII. 1 ccm Pituglandol in d. Lymphsack.

Der Ausfall der Hypophyse und damit ihres Sekretes müßte hiernach eine verminderte Wasserspeicherung ergeben, also gerade das Gegenteil dessen, was wir in unseren Versuchen beobachtet haben. Hinzu kommt noch, daß wir bei völlig intakter Hypophyse, allein durch Verletzung des Zwischenhirns, dieselbe komplexe Wasser- und Salzstoffwechselstörung bekommen haben, wie nach Entfernung der Neurohypophyse mit den angrenzenden Teilen des Infundibulums. Besonders durch das Ergebnis dieser Versuchsreihe scheint uns die nervöse Genese der beobachteten Stoffwechselstörungen weitgehend gestützt zu werden.

Denn es geht daraus hervor, daß ganz unabhängig von der Hypophyse allein durch die Zerstörung des Zwischenhirnzentrums die Zellfunktionen in der Peripherie beeinflußt werden. Allerdings soll und kann damit eine hormonale Funktion der Hypophyse an sich nicht geleugnet werden. Die prägnante Formulierng *Biedls*: „Die Hypophyse ist eine Hormondrüse für die Zwischenhirnzentren" erscheint vielmehr auch auf Grund unserer Versuchsergebnisse durchaus den Tatsachen gerecht zu werden. Die Gleichartigkeit der Störungen, die nach Hypophysenentfernung wie nach Ausschaltung des Zentrums im Zwischenhirn auftreten, zeigt eben, daß für den normalen Wasser- und Salzhaushalt ein ungestörtes Zusammenwirken von Hypophyse und Nervensystem unerläßlich ist. Fehlt die Wirkung des Hypophysensekretes auf das Zentrum, so leidet

die osmotische Funktion der Zellen in der Peripherie in der gleichen Weise, wie wenn das Zentrum selbst ausgeschaltet wird. Für die Annahme einer direkten allgemeinen Zellwirkung des Hypophysenhormons besteht dagegen kein Anhaltspunkt.

Das Gesamtergebnis unserer Untersuchungen rückt somit die Bedeutung des Zentralnervensystems für die Osmoregulation beim Frosch in ein helles Licht, und wenn es auch nicht angängig ist, die zahlreichen Einzelresultate unserer mannigfach variierten Versuchsbedingungen zu verallgemeinern und aus ihnen bindende Schlußfolgerungen bezüglich des Wasser- und Salzstoffwechsels auch für andere Tierarten und den Menschen abzuleiten, so darf doch nicht übersehen werden, daß sie in allen wesentlichen Teilen mit den sonst vorhandenen tierexperimentellen, klinischen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen über die Funktion der Hypophyse und der benachbarten Hirnabschnitte eine bedeutungsvolle Übereinstimmung zeigen. Die wichtigsten hier in Frage kommenden Tatsachen wurden im Eingang unserer Arbeit angeführt und es wurde dabei auf die Schwierigkeit hingewiesen, die gerade die Verhältnisse der menschlichen Pathologie einem tieferen Verständnis der Wasser- und Salzregulation entgegenstellen. Der Versuch, die verschiedenartigen, hierher gehörenden klinischen Syndrome: Diabetes insipidus, in seinen verschiedenen Formen und Graden, zentrale Polyurie und Oligurie, isolierte Salzstoffwechselstörung — um nur die wichtigsten zu nennen — lediglich auf Grund der am Lebenden ausführbaren Stoffwechseluntersuchungen und etwa vorliegender anatomischer Befunde vollkommen analysieren zu wollen, wird immer ein gut Teil Hypothese bleiben müssen, die noch der Sicherung bedarf durch bestätigende Ergebnisse des Tierexperimentes. Dessen Bedeutung aber wird man wieder um so höher bewerten müssen, wenn an verschiedenen Tierarten mit verschiedener Methodik prinzipiell gleichsinnige Resultate erzielt werden können. Bezüglich der zentralen Wasser- und Salzregulation scheint uns in der Tat die Gesamtheit der jetzt vorliegenden experimentellen Daten den gestellten Anforderungen zu entsprechen. Wie wir gezeigt haben, führen sie zusammen mit den hier vorgelegten Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß im Zwischenhirn ein Zentrum besteht, das Wasser und Salzregulation gemeinsam beherrscht. Ausschaltung und Reizung des Zentrums muß daher zu entgegengesetzten, aber doch stets komplexen Störungen führen. Alterationen oberhalb und unterhalb des Zentrums können jedoch neben komplexen auch isolierte Wasser- und Salzstoffwechselstörungen hervorrufen, die wieder je nach dem Grade und der Art der Veränderung verschiedenartige Erscheinungen bedingen. Es wird Aufgabe der Klinik sein, die Berechtigung dieser Auffassung an entsprechendem kasuistischem Material noch weiter nachzuprüfen.

---

## Literaturverzeichnis.

[1]) *Veil, W. H.*, Bioch. Zeitschr. **91**. 1918; Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1920 u. 1922. — [2]) *Meyer, E.* und *Meyer-Bisch*, Zeitschr. f. klin. Med. 1923; Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1921. — [3]) *Lichtwitz*, Klin. Wochenschr. 1922, S. 397; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1911, S. 65. — [4]) *Leschke*, Zeitschr. f. klin. Med. **87**. 1919; Verhandl. d. Deutsch. Ges. f. inn. Med., Dresden 1920. — [5]) *Jungmann, P.*, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 1760; Klin. Wochenschr. 1922, S. 1548; 1923, S. 18. — — [6]) *Frank*, Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 393. — [7]) *Biedl*, Verhandl. d. 34. dtsch. Kongress. f. inn. Med. 1922. — [8]) *Loewy, A.* und *H. Zondek*, Zeitschr. f. klin. Med. **95**, Heft 4/6. 1922. — [9]) *von den Velden*, Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 2083. — [10]) *Eckhard*, Beitr. z. Anat. u. Physiol. **4—6**. 1869—70; Zeitschr. f. Biol. 1903, S. 44. — [11]) *Jungmann, P.* und *E. Meyer*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **73**. 1913. — [12]) *Kahler*, Prager Zeitschr. f. Heilk. 1886, S. 7; Prager med. Wochenschr. 1885, S. 51. — [13]) *Brugsch, Lewy, Dresel*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **21**. 1920; Verhandl. d. Kongress. f. inn. Medizin 1920. — [14]) *Aschner*, Berl. klin. Wochenschrift **28**. 1916. — [15]) *Bailey*, Ergebn. d. Physiol. **20**, 1922 — [16]) *Camus* und *Roussy*, Cpt. rend. de la soc. de Biol. **75**, Nr. II, S. 628. 1913. — [17]) *Lhermitte, J.*, Cpt. rend. **86**, Nr. 13 u. 18. 1922. — [18]) *Hohlweg*, Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 927. — [19]) *Goldzieher*, Verhandl. d. Deutsch. pathol. Gessellsch. 1913. — [20]) *Berblinger*, Verhandl. d. Deutsch. pathol. Gesellsch. 1913, S. 272. — [21]) *Domagk*, Klin. Wochenschr. 1923, S. 124. — [22]) *Pohle, E.*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **182**. 1920. — [23]) *Overton* zit. nach *Pohle*. — [24]) *Ecker* und *Wiedersheim*, Anatomie des Frosches. Neubearbeitet von *Gaupp*. Braunschweig, Verlag Fr. Vieweg & Sohn. — [25]) *Brunn, Fr.*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **25**, H. 3/4. 1921.

(Aus der Edwin Goldmann-Stiftung und der vergleichend-pathologischen Abteilung des Pathologischen Instituts sowie der Chirurgischen Poliklinik der Charité.)

# Zur Pathogenese des Lymphogranuloms.

## I. Mitteilung.

Von

**Max H. Kuczynski und G. Hauck.**

Mit 32 Textabbildungen.

Als wir uns vor Jahresfrist entschlossen, die im Berliner Pathologischen Institut seit den Untersuchungen von *Ceelen* und *Rabinowitsch* (Zeitschr. f. Tuberkul. 27. 1917; Festschrift für Orth), sowie von *Lubarsch* (Berl. klin. Wochenschr. 1918) niemals außer acht gelassenen Probleme des Lymphogranuloms energischer zu studieren, sahen wir sehr bald ein, daß der in letzter Zeit meist beschrittene Weg nicht übermäßig günstig genannt werden kann. Seit den klassischen Untersuchungen von *Sternberg* (Zeitschr. f. Heilk. **19**. 1898) ist nicht viel Wesentliches zu unseren histologischen Kenntnissen beigesteuert worden. Die Lehrbücher geben eine ziemlich übereinstimmende Darstellung des diagnostischen Befundes. Klar und scharf umrissen finden wir z. B. bei *MacCallum* das histologische Bild der krankhaften Veränderungen gezeichnet. Die gerade in den letzten Jahren wieder viel erörterte ätiologische Frage bleibt auch in seiner Darstellung offen. Mit Recht, wenn man den Widerstreit der Meinungen kennt und daraus entnimmt, daß die tuberkulöse Ätiologie mit dem gleichen Nachdruck vertreten (*Fränkel-Much*, Zeitschr. f. Hyg. **99**. 1923, *Näslund*, Upsala Förhandlinger, Neue Folge 23. 1918; *Weinberg*, Zeitschr. f. klin. Med. 85, Lit. 1917, u. a.) wie abgelehnt wird (*Bunting* und *Yates*, *Ceelen* und *Rabinowitsch*, *Lubarsch* u. a.).

Wie schon mehrfach in der Erörterung dieser Frage hervorgehoben wurde, bedeutet die Tatsache, daß echt tuberkulöses neben echt granulomatösem Gewebe beim gleichen Patienten in engster Nachbarschaft vorkommt, einen sehr gewichtigen Einwand gegen die noch soeben von sehr autoritativer Seite vertretene Lehre, daß ein besonderer allergischer Zustand des Patienten seine geweblichen Reaktionen auf

eine tuberkulöse Infektion in die Richtung lymphogranulomatöser Bildung lenke (*Näslund, Fränkel-Much*, 1923). Dagegen ist es kein Einwand gegen eine irgendwie geartete tuberkulöse Ätiologie, wenn der mikroskopische Tuberkelbacillennachweis nicht in der gewohnten Weise gelingt, wie schon *Sternberg* 1898 mit Recht betonte, da wir ja wissen, wie außerordentlich verschieden gerade die Dichte dieser Keime je nach der Art der geweblichen Reaktion ist, und daß die typische säurefeste Form nicht die allein mögliche ist, unter der dieser Mikroorganismus als Krankheitserreger auftritt (*Much*).

Die Methode also, die histologische Diagnose zu stellen und parallel hiermit durch Antiforminbehandlung und Tierversuch für oder gegen die Existenz von Tuberkelbacillen zu einer Entscheidung zu gelangen, schien uns nicht hinreichend, im positiven Falle des Nachweises zugleich im Tuberkelbacillus die causa propria des Lymphogranuloms zu erblicken, wie dies auch *Fränkel* früher in Übereinstimmung mit *Dietrich* u. a. hervorhob (Pathol. Ges. 1912).

Daß wir der Deutung bestimmter Bildungen beim Meerschweinchen als *lymphogranulomähnlich* sehr skeptisch gegenüberstehen, möchten wir hier ausdrücklich betonen, nachdem wir eingehende Untersuchungen zahlreicher Erkrankungen dieses Tieres histologisch vorgenommen haben. Hierüber werden wir ausführlich an anderer Stelle berichten. Wir möchten aber überhaupt eine Diskussion der mannigfachen Meinungen und Befunde nach Möglichkeit zurückstellen, weil wir glauben, daß sie auf Grund des im folgenden vorgebrachten Materials sehr bald einer erneuten Prüfung unterzogen werden müssen. Vorerst möchten wir uns auf den Versuch beschränken, der pathogenetischen Forschung eine neue Unterlage zu geben. Ist diese einmal gefestigt, so wird sich die Entscheidung der schwebenden Fragen von selbst ergeben. Zugleich versuchen wir durch diesen Beitrag zu zeigen, daß es allgemeine Pathologie im höchsten Sinne einer Natursystematik gibt. Unabhängig vom Individuum, von der Art und Gattung, bei Tier und Pflanze sehen wir *prinzipiell* die gleichen *Beziehungen* und *funktionellen Abhängigkeiten* auftreten. Hier knüpfen wir natürlich unmittelbar an *Virchow* an, dessen Schlußsätze der „Cellularpathologie“ unvergessen sein dürften: „Auch der Pathologe gewinnt durch die Kenntnis der botanischen Vorgänge die wertvollsten Anknüpfungspunkte für das Verständnis der Krankheiten; er vor allem muß sich durch ein solches Verständnis immer mehr von der Wahrheit der cellulären Theorie überzeugen.“

Nun mußte *Virchow* sich bei der Aufstellung seines Lehrgebäudes vorzüglich darauf beschränken, eine *Pathologie durch die Zelle* als die praktisch letzte Einheit aller hinreichend bekannten Organismen aufzustellen. Cellularpathologie als Pathologie *an der Zelle* hat er wohl vorbereitet und in einzelnen Fragen, wie der zu Unrecht bis jetzt ver-

nachlässigten „nutritiven Reizung", viel zu lange ungemünzte Werte geliefert. Eine allgemeine Lehre vom Verhalten dieser Zellen aber, d. h. eine geordnete vergleichende Zusammenstellung der Beziehungen der Zellen (nach Prinzipien, etwa wie *Tschulok* 1910, System der Biologie, sie zusammengestellt hat) mit Absicht, zu stets einfacheren und zugleich umfassenderen funktionalen Beziehungen vorzudringen, diese Aufgabe ließ sich zu seiner Zeit noch nicht einmal ernsthaft ins Auge fassen. Die Erkenntnis *prinzipieller Verhaltungsweisen streben wir aber nicht allein um der hohen Befriedigung willen an, die sie vermittelt, sondern weil ihre klare Prägung, wie sich auch im folgenden zeigen wird, einen heuristischen besonderen Wert für uns besitzt.*

*Ernst Cassirer* hat in sehr feinsinniger Weise vor einigen Jahren an ein Wort von *Goethe* erinnert: „Die größte Kunst im Lehr- und Weltleben besteht darin, das Problem in ein Postulat zu verwandeln, damit kommt man durch." Dieser Gesichtspunkt war uns recht eigentlich Leitmotiv unserer eigenen Untersuchungen. Wir haben des inneren Widerspruchs Erwähnung getan, daß einmal tuberkulöse Strukturen typischer Art neben lymphogranulomatösen vorkommen, also sich mit dem Immunzustand des gegebenen Körpers gleichzeitig vertragen, andererseits Änderungen, sei es des Parasiten oder des Wirts, oder von Wirt *und* Parasit (im Sinne *Näslunds* und nach *Fränkel-Much*) zur Grundlage des reinen lymphogranulomatösen Prozesses werden sollen. Maßgebend für die Beurteilung bleiben nur Fälle, welche bei größter Genauigkeit der Untersuchungen „*rein*" und „*typisch*" das Bild des Lymphogranuloms zeigen. *Ihre wesentliche Prägung erhalten diese Bildungen, wie bekannt, durch die sogenannten Sternbergschen Riesenzellen* (SRZ). An ihnen hat unsere Analyse einzusetzen! Ihre stufenweise Entwicklung, ihr Werden und Vergehen stehen im Mittelpunkt des histologischen Problems der Lymphogranulomatose.

Es besteht gar kein Zweifel darüber, daß diese Riesenzellen von den für den Tuberkel in gewissem Sinne charakteristischen *Langhans*schen Zellen wohl zu unterscheiden sind. Der Begriff der Riesenzelle ist sehr einfach, insofern darunter nicht mehr und nicht weniger verstanden wird als Zellen, welche *das Durchschnittsmaß* der für einen Organismus charakteristischen Zellgröße *erheblich überschreiten.* Derartige Verhältnisse kommen physiologisch, d. h. in jedem Organismus der Art, zu jeder Zeit seines Lebens vor und erscheinen an bestimmte *Leistungen* geknüpft. Für die Megakaryocyten wurde dies bereits früher erörtert, ohne daß wir jedoch mehr als ganz andeutende und primitive Kenntnisse ihrer Funktionen besäßen. Andere verwandte funktionelle Bildungen entstehen bei regenerativen und resorptiven Verrichtungen aus muskulären oder vasculären Elementen, z. B. beim normalen Knochenabbau. Ihre ausführliche analytische Darstellung wird von dem einen

von uns an anderer Stelle versucht werden. Es wäre also sehr wohl denkbar, daß die *Sternberg*sche Zellform eine ähnliche Bedeutung im Rahmen des ätiologisch unbekannten Granuloms besitzt. In der Darstellung der funktionellen Beziehungen der Zellen im entzündlichen Gewebe hat *Kuczynski* ja zu zeigen versucht, daß der Konstruktion sehr enger funktioneller Beziehungen zwischen den Zellen pathologischer Gewebsbildungen keine Schwierigkeiten entgegenstehen. *Aber wesentlich ist der Umstand, daß auch unter diesen pathologisch erscheinenden Situationen die Konstituenten nur nach dem Vorbild schon normal gegebener Elemente auftreten und normale Verrichtungen in nur örtlich-zeitlich-mengenhaft geändertem Maße verrichten.* Im Falle des Lymphogranuloms und der SRZ sehen wir aber etwas Neues auftreten. *Diese Zellform fehlt dem normalen menschlichen Körper durchaus.* Ziemlich oberflächliche Ähnlichkeit mit bestimmten Zellen des normalen Nagerorganismus fällt hier ganz außer Betracht. Aber es gibt keinen scharf umschriebenen Typus der Sternbergzelle. Es gibt fließende Übergänge von kleinen oder wenig vergrößerten Zellen bald mehr retikulären, bald mehr lymphocytären Charakters zu den großen Zellen des *Sternberg*-Typus mit den nierenförmigen und gelappten Kernen. Dabei ist belanglos, daß an Stelle dieser Kerne auch geteilte, aber eng zusammen gelagerte vorkommen. Aber neben den chromatinreichen und sehr sinnfälligen Nuclei zeigt jede sorgsame Untersuchung stark proliferierender Abschnitte Zellen mit chromatinarmen und, nach unseren allgemeinen Erfahrungen zu urteilen, *untergehenden Kernen.* Der Zelleib der einzelnen SRZ ist *sehr verschieden.* Besonders jüngere Bildungen erinnern unschwer an jene Veränderungen, die *Endothelien* unter dem *Einfluß der Phagocytose* aufweisen. Die Kerne mancher SRZ erinnern bei geeigneter Färbung ohne weiteres — von den Größenverhältnissen abgesehen — an die der typischen Leukocyten. Diese mannigfachen, zum Teil in einer erkennbaren Entwicklungslinie liegenden, zum Teil stark abweichenden Bilder der SRZ weisen — zusammengehalten mit den nur nach Menge, Raum und zeitlichem Auftreten, nicht nach Eigenart schwankenden anderen geweblichen Elementen — darauf hin, daß hier eine irgendwie geartete Abbildung von Reaktionen *besonderer* Art stattfindet, *daß die SRZ zu der eigentlichen Ursache des Granuloms in funktioneller Beziehung stehen.*

Verglichen mit unserer Kenntnis tuberkulöser Strukturen, ist es *äußerst unwahrscheinlich,* daß diese Bildungen durch echte Tuberkelbacillen hervorgerufen werden. Wesentlich in ihren Leistungen abgeänderte sind dagegen nicht auszuschließen. *Es ist jedenfalls von vornherein sehr wahrscheinlich, daß die SRZ zu dem von niemand ernsthaft mehr bezweifelten infektiösen Etwas in direkter Beziehung stehen.* Alle anderen Zellen des Lymphogranuloms können wir dagegen, wie

angedeutet, als durchaus körpertypische Bildungen mit der besonderen örtlich zu suchenden *Ursache* nicht in unmittelbare Beziehung bringen, nachdem einmal eine *ganz körperfremde und atypische örtliche Reaktion* wie die der SRZ aufgewiesen ist. Diese körpertypischen Zellen, Plasmazellen und vorwiegend eosinophile L., wechselnd in Menge und Verteilung, erklären sich nach Analogie der allgemeinen entzündlichen Beziehungen durch die zeitlich und örtlich im Lg. schwankende *Störung der Stoffwechselleistungen.* Dies verlangt jedoch eine weitere Analyse, die an dieser Stelle noch nicht gegeben werden kann.

## *Die Sternbegzellen sirnd „Viruszellen“.*

Zur Analyse des Lymphogranuloms bedürfen wir möglichst lebenswarmen Materials, wie es vorzüglich durch Probeexcisionen geliefert wird. Bewährt haben sich vor allem Fixierungen in Sublimatgemischen, in solchen mit Alkohol, auch Alkohol selbst. Die *Zenker*sche Lösung ist bedingt brauchbar, *Formalin durchaus ungeeignet.* Jedenfalls ergab uns freundlichst überlassenes derart fixiertes Leichenmaterial ein ganz ungenügende Darstellung der zu behandelnden Strukturen. Es ist aber zu fordern, daß nur solches Material zur Untersuchung gelangt, welches den Ansprüchen genügt, die in Botanik und Zoologie selbstverständliche Voraussetzung morphologischer Studien am Protoplasma darstellen. Wir benützen ausschließlich Paraffinmaterial, ganz schonend eingebettet durch Alkohol und Cedernöl als Intermedium und Serienschnitte von 4—6 $\mu$ Dicke. Als Färbung hat sich uns wiederum die *Giemsafärbung* sehr bewährt. Sie gibt das hämocytologische Bild vollendet und stellt sogar, wie vielfältige Untersuchungen an Schnitt- und Sputumpräparaten lehrten, Tuberkelbacillen ausgezeichnet dar. Die Farbe wurde nach vielen Fehlschlägen nur von *Hollborn* benutzt und wie beim Fleckfieber nach folgender Methode angewandt: Sehr sorgfältige Einbettung mit Cedernöl als Intermedium. Schnitte von 4—5 $\mu$ Dicke. Bei Sublimatfixierung Jodierung in 70 proz. Alkohol ($^1/_2$ Stunde) — $^1/_4$ proz. Natriumthiosulfatlösung ($^1/_2$ Stunde) — fließendes Wasser (2 Stunden) — Abspülen in aqua dest. und Färben in 3 proz. wässeriger Giemsalösung (bezogen von Dr. *Hollborn*). Andere Zubereitungen hatten sehr störende Krystallbildungen. Färbung 24 Stunden in Glaströgen im Dunkeln. Differenzieren in stark verdünnter Essigsäurelösung (3—5 Tropfen auf 100 ccm aqua dest. — Abspülen in fließendem Wasser (3 Min.) — Entwässern in der Aceton-Toluolreihe. Reagentien müssen ganz säurefrei sei. Eindecken mit luftdicht aufbewahrtem, säurefreien Kanadabalsam. Ganz ausgezeichnete Bilder lieferte außerdem die verhältnismäßig billige *Nicolle*sche Thioninfärbung.

Uns standen aus dem Material der Poliklinik der Charité unter Vernachlässigung aller Fälle, die sich als Tuberkulosen oder noch in anderem Sinne offenbarten, schließlich 3 Fälle reiner und durchaus typischer Lymphogranulomatose zur Verfügung, der eine davon (312/23 = H 1) bot besonders günstige histologische Verhältnisse dar, allerdings nur bei der ersten Entnahme, während eine zweite, vier Wochen später und nach mehrfachen Bestrahlungen der befallenen Halsseite vorgenommen, nur mehr stark vernarbtes Gewebe mit vielen Sternbergzellen zwar zeigte, ohne jedoch für den Gegenstand dieser Untersuchung noch geeignetes Material darzustellen. (Ein ganz neu untersuchter Fall stimmte mit H 1 überein.) Ebenso fiel in diesem Sinne ein Sektionsfall fast völlig aus, weil bereits weitgehende narbige Umwandlungen das Bild der entnommenen Stücke beherrschten und auch die angewandte Formalinfixierung unseren Zwecken nicht entsprach. Dagegen erhielten wir durch die große Freundlichkeit von Herrn

Prof. *Sternberg* 4 ausgesuchte Fälle seines Wiener Materials in zahlreichen, sehr gut fixierten Stücken zur Verfügung gestellt, von denen sich wiederum 2 als äußerst geeignet erwiesen; sie mögen hier als S 1 und S 2 bezeichnet werden. Die beiden anderen waren wieder ungeeignet, weil sie schon fortgeschrittenere Stadien der Vernarbung betrafen oder doch Abschnitte des lymphogranulomatösen Gewebes, die auffallend arm an Sternbergzellen waren und ein indifferenteres Bild darboten. Die Fälle von *Sternberg* waren uns sehr erwünscht, weil wir beabsichtigten, an ihnen die zuvor am eigenen Material erhobenen Befunde zu stützen. Tatsächlich erweiterten sie aber unsere Kenntnisse ganz außerordentlich, so daß wir hoffen, daß die Fortführung unserer Untersuchungen an größerem Material auch zu einer Vertiefung unserer Vorstellungen führen wird. Wesentlich aber für uns war die Tatsache, daß *der Vergleich unserer am Berliner Material gewonnenen Erfahrungen mit den Befunden an Sternbergs Material im Prinzip übereinstimmende Ergebnisse gebracht hat, so daß man wohl von einer Allgemeingültigkeit dieser Feststellungen für die Lymphogranulomatose schlechthin reden darf.*

Die Sternbergzellen sollen also Viruszellen sein und sie haben sich in der Tat als Träger einer charakteristischen Infektion erwiesen. Zunächst ist festzustellen, daß bei sorgfältigem Studium der Gewebsblöcke große Unterschiede verschiedener Gegenden verhältnismäßig leicht festzustellen sind. Wir meinen nicht nur den verschiedenen Grad der Vernarbung, der bindegewebigen Erdrosselung des Granulationsgewebes, wir fassen die Dichte der Sternbergzellen, ihre öfter rasenartige Lagerung, schließlich auch die Tatsache ins Auge, daß oft genug gewisse Zusammenlagerungen, Gruppenbildungen solcher Zellen ähnliche oder nahezu gleiche zellige Bilder darbieten. Darüber hinaus wechselt der Reichtum an Plasmazellen, besonders auch an eosinophilen Leukocyten. Wir sehen sie in bestimmten Abschnitten in charakteristischer und bisher unseres Wissens nicht hinreichend gewürdigter Weise in Funktion treten. An anderen Stellen sind sie einfach da, wie sie schon früheren Untersuchern aufgefallen sind; auch *Edwin Goldmann*, dessen jung erwachtes Interesse für alle Fragen der Tumorproblematik ihn auch zu eingehenden Untersuchungen der „malignen Lymphome" veranlaßt hat (Zeitschr. f. Path. III. 1892). (Vergl. auch *Kuczynski*, Virchows Arch. **239**. 1922.)

Haben wir z. B. bei dem Falle H 1 eine Stelle gefunden, die wir auf Grund der zu schildernden Verhältnisse als *frisch infiziert* bezeichnen werden, so sehen wir zahlreiche kleine und größere Zellen mit noch kleineren oder aber schon größeren und gebuchteten Kernen, die mit zunehmender Ausgestaltung auch größere Nucleolen zeigen können. Im Protoplasma dieser Zellen sieht man sehr unregelmäßige geschwungene oder geknickte, auch vielfach perlschnurartig gekörnte fädige Strukturen, welche sich im Giemsa- oder Nicollepräparat *blau* oder doch bläulich, oft äußerst scharf darstellen und sich jedenfalls gegen das meist sehr matt gefärbte Protoplasma recht gut abheben. Ist die Anfüllung eine sehr dichte, so erhält man nicht selten den Eindruck

einer groben *Reticulierung* des Zelleibes, während die Einschlüsse leicht als *Maschen* dieses rarefizierten Protoplasten erscheinen. Solche Zellen schrumpfen sehr leicht unter unseren technischen Maßnahmen, wie auch aus den Darstellungen verschiedener Forscher hervorgeht. Jedenfalls ist es notwendig, stets eine große Anzahl von Schnitten verschiedener Stellen des erkrankten Gewebes zu studieren. Auch noch verhältnismäßig sehr große Zellen *können* auf das dichteste mit solchen öfter auch in Gruppen zusammengelagerten gekörnten Fäden bzw. Stäbchen erfüllt sein. Die meisten der voll entwickelten Sternbergzellen lassen dagegen diese Strukturen nicht mehr erkennen. Der Kern



Abb. 1.

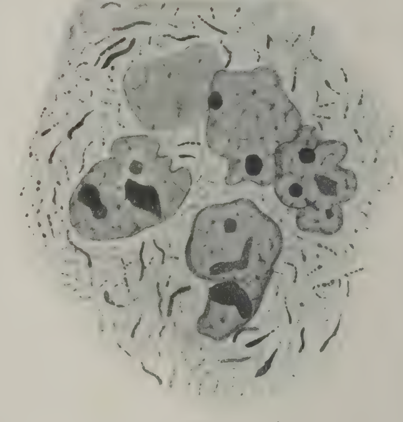


Abb. 2.

Abb. 1 u. 2. Fall H 1. Junge *SRZ*. Nähere Erläuterung im Text. Typisches Bild bereits stärkerer Infektion des Protoplasten, Mäßige Entfaltung des Kernes. Optik auch in den folgenden Abb.: Zeiss, Apochromat, Immersion 2 mm num. Ap. 1,4. Komp. Ok. 12. Landsberg pinx. Sämtliche Abb. betreffen Paraffinschnitte 4—5 $\mu$ dick, Färbung Giemsa.

wird zugleich immer reicher gegliedert, von allen Seiten können ihn gewundene Kanäle durchsetzen, oder aber, er wird nach einer Seite tief eingebuchtet, so daß er Schüssel- oder Tütenform annimmt. Es gibt aber mannigfache Übergänge: bald ist bei reicher Kerngliederung noch eine Einlagerung unserer fädigen Gebilde deutlich erkennbar, bald ist das Plasma nur im ganzen von einer wirblig streifigen Beschaffenheit, ohne daß man deutlichere Einzelheiten ausmachen kann. In anderen Fällen wird die Beurteilung der Plasmastrukturen durch zunehmende Basophilie überdeckt, und dies Vorkommnis kann schon bei jüngeren, kleineren Zellen eintreten. Im allgemeinen steht die kräftige Ausbildung des Kerns zu der Nachweisbarkeit der körnigfädigen Ausbildung des Kerns in einem deutlichen Gegensatz, wenn auch in einzelnen Fällen einmal scheinbare Ausnahmen dieser Regel vorkommen, Ereignisse allerdings, die sich bei feinerer Analyse und

ausgedehnteren Erfahrungen leicht erklären. In den jüngeren Zellen sieht man häufig regelmäßige mitotische Kernteilungsfiguren. Zuweilen nehmen die körnig-fädigen Einlagerungen gleichzeitig eine kugelig-tropfige, dick stäbchenartige Gestalt an, die auch in ganz großen Sternzellen gesehen wird, besonders auffällige Bilder bietend, die übrigens schon den Beschreibungen verschiedener Autoren zufolge bereits längere Zeit bekannt sind. Daneben sieht man in sich kräftig entfaltenden Zellen auch unter den bereits geschilderten Einschlüssen ganz unregelmäßig gestaltete, zentral vakuolige, kommaförmige, ringförmige von eckigem Umriß. In den genannten Fällen einer Ausbuchtung und damit einseitigen Richtung der Kernbildung sehen wir die äußere Schicht des Protoplasten tief basophil und mindestens durch diese Tönung von einer zentral gelegenen Kugel unterschieden, die auf gewissen Stadien wenigstens im Giemsapräparat azurrot erscheinen kann, sonst eine blaßrote, nach *Nicolle* blaß graublaue Farbe annimmt. In diesem oft auch eigenartig geäderten Bereich verschwindet im allgemeinen die Nachweisbarkeit der besprochenen Gebilde, allerdings nicht immer sofort und vollständig, so daß man zuweilen noch einzelne teils wohl erhaltene, teils verdünnte und zerbröckelte darin erkennen kann. Auf eine Unterscheidung von centrosomalen Strukturen des Zelleibs wurde besonders acht gegeben. Diese rein cytologisch interessanten zyklischen Veränderungen werden bei anderer Gelegenheit ausführlich erörtert werden. Hier genügt ein Hinweis darauf, daß für die „blassen Zellen“, die reticulären Ausgangszellen der Sternbergtypen die für histiocytär-makrophage Elemente allgemein gültigen Verhältnisse naturgemäß zutreffen. Daher war uns eine ebenso sorgsame wie unbefangene Schilderung interessant, die wir bei *Spielmeyer* (1922 Histopathologie des Nervensystems I. p. 414) von den Makrophagen finden. Der helle Hof im Zentrum des Zelleibs schließt sich auch hier an den Kern an, indem er ihn ganz oder teilweise umgibt. Dieser helle Hof ist unscharf gegen das dichte Außenplasma abgegrenzt. Er entspricht durchschnittlich dem größeren Teil des gesamten Proto-



Abb. 3. H 1. Beginnende *Degeneration* der Parasiten, die z. T. deutlich in Vakuolen eingeschlossen sind und dann kolbig-kugelig degeneriert erscheinen.

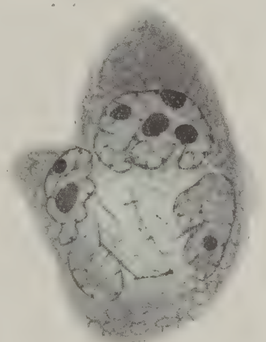


Abb. 4. H 1. Kern hufeisenförmig gelagert. Peripher stärkere Färbung des Protoplasmas. Zentral blassere Zone mit deutlich erkennbaren geschlungenen Fadenstücken.

plasmakörpers und hat nach *Wallgren* und *Fieandt* eine strahlige Struktur; hier ist das Mikrozentrum gelegen *(Fieandt)*. Dieses Innengebiet erscheint mitunter vakuolär, mitunter auch mehr gekörnt. Darin finden wir bei vielen *Korpuskuläre Elemente:* ganze Zellen, Kerne, Kerntrümmer u. a. Das bald breite, bald schmale, stark gefärbte Ektoplasma ist dichtmaschig, gestrichelt oder mehr homogen. Mitunter ist das Ektoplasma nur auf der einen Seite des Zelleibs stark gefärbt *(Wohlwill)*. Es ist ersichtlich, daß diese Schilderung im wesentlichen auch auf die von uns zur Darstellung gebrachten Verhältnisse Anwendung finden könnte. Wir wollten aber mit diesem Hinweis nicht mehr und nicht weniger, als der Meinung einiger cytologisch interessierter Forscher vorbeugen, als ob die cytogenetische Strukturbetrachtung ein ausreichendes Verständnis so verwickelter Zellformen allein ermöglichen könne, oder parasitäre Beziehungen ad absurdum führe.

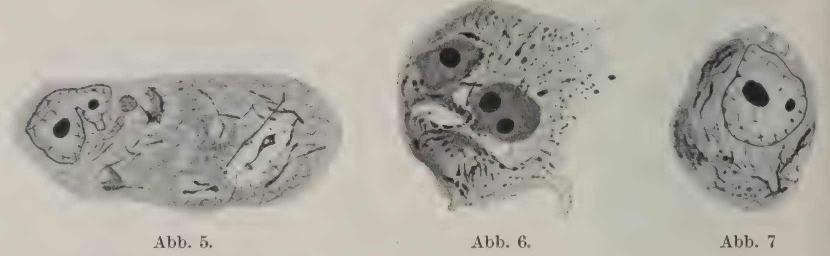


Abb. 5. Abb. 6. Abb. 7

Abb. 5—7. H 1. Kleinere und etwas größere Zellen mit starker Vermehrung der Parasiten. Charakteristische Bilder der geschwungenen und oft körnig-kolbig gestalteten kurzen Fäden.

Der Kern ist oft gegen die zentrale „Kugel“ unscharf abgesetzt. Während der Ausbildung dieses auch ungefärbt schon erkennbaren zentralen Hofes ist gar nicht selten in den peripheren Abschnitten das Gewimmel der fädigen Gebilde, die jetzt oft wie kleine *Kommabacillen* aussehen können, beträchtlich, während gleichzeitig eine gewisse *Hofbildung* um einzelne oder viele dieser Gebilde deutlich wird, so daß das Protoplasma ein ganz eigenartig geädertes Bild darstellt. Gewisse Endstadien der Sternbergzellen fallen durch stärkere Färbbarkeit des Zelleibes auf. Ihre Kerne sind hyperchromatisch, oft von bizarren Umrissen, fast gezähnt und dabei pyknotisch. Nicht selten sieht man dann pathologische Mitosen mit unzählbar vielen Chromosomen, unter Umständen wild verteilt innerhalb der Zelle, und mit eigenartigen basophilen Verdichtungen des Protoplasten vermengt, die bereits bei ruhendem Kern nachweisbar sein können und der Zelle fast das Ansehen einer Ganglienzelle mit *Nissl* Granulis verleihen können (Pseudo-Nisslbild). Sie haben mit den früher erwähnten tropfig, kugelig, kolbig-stäbchenförmigen, viel schärfer umrissenen Gebilden nichts zu tun.

Die Abbildungen, die von Herrn *M. Landsberg*-Berlin aufs sorgsamste hergestellt wurden, versuchen in naturgetreuer Weise einen bescheidenen Ausschnitt aus dem tatsächlich Gesehenen wiederzugeben.

Versuchen wir das Beschriebene zusammenzufassen und zugleich zu einem Bilde zu ergänzen. Eine Reihe junger Zellen, die vermutlich ausschließlich dem Reticulum entstammen (dies deckt sich mit der Meinung vieler Forscher, vgl. besonders *Ceelen* und *Rabinowitsch*), erfährt eine *Infektion.* Sie drückt sich aus durch das Auftreten scharf umrissener körnig-fädiger Gebilde von sehr wechselnder Größe, die sich exakter Messung durch Verlauf und Einlagerung in den Protoplasten entzieht, aber nach unten etwa kleinen Formen des Cholerabacillus entspricht, nach oben Tuberkelbacillen übertreffen kann. Zugleich findet eine *Zellvermehrung* statt, oder kann wenigstens stattfinden. Weiterhin kommt es jetzt zu stärkerem *Zellwachstum.* In einer Minderheit von Zellen geht der Kern zugrunde oder rudimentiert sich wenigstens stark, während die Infektion fortschreitet und ihre Träger die Zelle dicht erfüllen. Diese Zellen oder ihre Reste sind *groß, blass, blasenartig.* In der Mehrheit der Zellen kommt es zu einer progressiven Entfaltung des Kerns, die verschiedene Wege einschlagen kann, schließlich aber dazu führt, daß unter starker *Volumzunahme von Plasma und Kern* der Parasitenbestand immer schwerer nachweisbar wird, zuletzt wohl sicher ganz verschwindet. Dieser Schwund kann nur nach Analogie

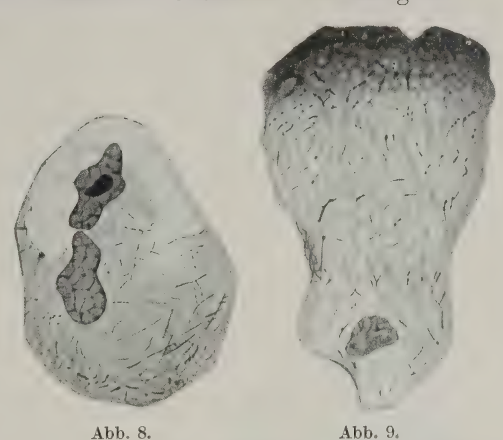


Abb. 8. Abb. 9.

Abb. 8—9. H 1. Stark infizierte und dabei vergrößerte Zellen mit wenig entfaltetem bew. (8) degeneriertem Kern. „Pilzwirtszellen“ im Sinne von *W. Magnus.* Siehe den Text.

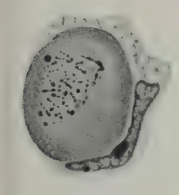


Abb. 10.

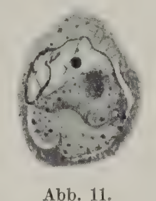


Abb. 11.

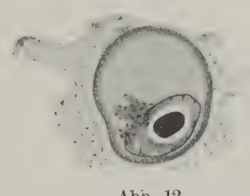


Abb. 12.

Abb. 10—12. H 1. Verschiedene Formen der *Parasitenverdauung* durch die Wirtszelle. Man beachte die Kernverhältnisse und den zentralen Verdauungskörper. Bei 11 ist auch der Kern in den zentral abgegrenzten Teil einbezogen.

gut bekannter Vorgänge als *Verdauung* angesehen werden, wofür sowohl die zentrale, oft kugelige Abgrenzung spricht, als auch die in anderen Fällen beobachtete Bildung spaltförmig gestalteter *Vacuolen um die einzelnen Parasiten*. Es sind also zwei Entwicklungsrichtungen der Zellen festzustellen, die wir als *Sternbergzellen* kennen: die eine führt über ein Stadium primärer Parasitenvermehrung, möglicherweise der Teilung der Zelle, zu Größenwachstum, Kernentfaltung und Verdauung — *Verdauungszellen,* in denen der Nachweis der Parasiten unmöglich wird; der zweite, anscheinend viel seltener gegangene Weg führt zur Überwindung der Sternbergzelle durch die Parasiten. Der Kern geht unter. Die Parasiten wuchern eine Zeitlang wie auf totem Substrat, jedenfalls ohne Widerstand.

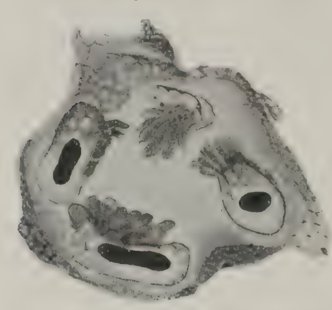


Abb. 13. Typische voll entwickelte „*Verdauungszelle*" bei H 1. Man beachte die zentrale Verdauungszone, in die sich finger- oder warzenförmige Fortsätze der peripher gelagerten Kerne hineinerstrecken. Diese mit charakteristisch stark entwickeltem Nucleolus.

*Es besteht ganz sicher eine Beziehung zwischen den Sternbergzellen und den eosinophilen Leukocyten. Man sieht nämlich an einzelnen Stellen ganz deutlich, daß diese zu mehreren in die untergehenden pyknotischen Sternbergzellen einwandern und sie tatsächlich abbauen, wie man leicht daraus feststellen kann, daß in unmittelbarer Berührung mit einzelnen Leukocyten sogar die Kerne, ihre Membranen sowie die Kernkörperchen aufgelöst werden.* (Vgl. Abb. 25.)

In Einzelheiten *abweichend,* aber gerade darum von hervorragend überzeugender Klarheit, läßt der Fall S 1 die Infektion der SRZ erkennen. *Wie man nämlich besonders deutlich an zahlreichen bereits stärker vergrößerten Zellen sehen kann, stellen sich hier die Zellparasiten zumeist als langfädige Gebilde, nicht dicker als Bakterien, vielfach sogar sehr fein und in den einzelnen Beobachtungen nicht ganz gleichmäßig, dar. Sie ziehen entweder als eine Garbe unregelmäßig gelagerter und sich vielfach überkreuzender Fäden durch die Zelle, nicht selten sieht man einzelne Fäden unmittelbar über den Kern hinweg ziehen. Besonders in solchen Zellen, die nur wenige solcher Fäden enthalten, kann man zuweilen recht deutlich eine Verzweigung beobachten, welche als monopodial bezeichnet werden muß.* Im Giemsapräparat nehmen diese Fäden einen bläulichen Ton an. Sehr deutlich erkennt man hier den *Antagonismus der Kern- und Parasitenentfaltung*! Zellen mit sehr kümmerlichen *Kernresten* lassen eine dichte Durchsetzung mit Parasiten erkennen,

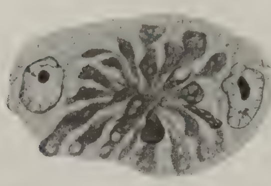


Abb. 14. H. 1. Drusenartiger Einschluß. Siehe den Text.



Abb. 15. Abb. 16. Abb. 17.

Abb. 15—17. H 1. Verschiedene Bilder der im Text beschriebenen kugligen und grob-stäbchenartigen Involution der Parasiten.

Abb. 18. Abb. 20. Abb. 22.

Abb. 19. Abb. 21. Abb. 23.

Abb. 18—23. Fall S 1. Typische Bilder voll entwickelter Zellinfektion. Man beachte die geringe Kernreaktion, die nur bei 21 sich in der Richtung der „Verdauungszellen" bewegt; Fadengestalt und Verzweigung.

die vielfach in kleinere und oft leicht geschwungene *Bruchstücke* zerfallen sind. (Entsprechend treten in anderen Fällen, die wir inzwischen noch studierten, neben meist kurzfädig-bakterienartigen Einschlüssen *vereinzelte Langfäden* auf, so daß prinzipiell wohl sicher zwischen den verschiedenen Beobachtungen keine Gegensätzlichkeit besteht.) Ganz wie es bereits zuvor geschildert ist, sehen wir auch hier im Verlaufe der Zellinfektion *typische Verdauungsorganelle* auftreten, wie besonders sehr große, innig dem Kern angelagerte *Vakuolen*, in denen nicht selten noch recht deutlich Fäden oder Reste und Bruchstücke solcher erkennbar sind. Ebenso häufig und häufiger allerdings lassen sie diesen Inhalt vermissen und erscheinen homogen. Auch hier kann dieser Vorgang bei sehr verschiedener Zellgröße einsetzen. Andererseits kann der *Abbau* auch dergestalt vor sich gehen, daß sich um die einzelnen Parasiten spaltartige Vakuolen bilden. In ihnen sind dann die Parasiten teils als kurze Fäden, teils als unregelmäßige kugelig oder keulenartig geschwollene Gebilde noch erhalten, oder aber ihr Nachweis wird unmöglich und in dem dann vielfach stärker basophilen Zelleib sind eigenartig lanzettlich zugespitzte, hell ausgesparte Spalten zu erkennen, als ob der Protoplast von Krystallen durchsetzt wäre. Solche sind aber verhältnismäßig leicht auszuschließen. Bei voll ausgebildeten *Verdauungszellen* sieht man nicht selten sehr deutlich den Kern zahlreiche faden- bis fingerförmige Fortsätze in die Verdauungsmasse bzw. Vakuole entsenden, richtiger ist es allerdings, von einer *zentralen Verdauungsmasse* zu reden, da wenigstens anfangs die Verflüssigung der zentralen Partie anscheinend noch nicht erfolgt, während später die Entwicklung zu Bildern führt, wie sie auf Grund der Erfahrungen an anderen Objekten im Sinne einer Vakuolenbildung gedeutet werden dürfen. Wesentlich ist die Unterscheidung nicht. In manchen Zellen mit völligem Parasitenschwund sieht man übrigens einen karyomeren Zerfall des Kerns in fast unzählbar viele kleine Bläschen, vermutlich als Reorganisation der in Riesenmitosen zersprengten Chromosomen.



Abb. 24.

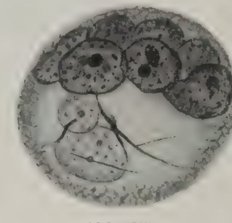


Abb. 25.

Abb. 24 und 25. Verdauungszellen des Falles S 1, welche sehr deutlich innerhalb der Verdauungszone noch die Pilzfäden erkennen lassen. Bei 24 ist die Verzweigung beachtenswert. Kernstruktur!

Der Fall S 2, welcher sich technisch wesentlich schlechter behandeln ließ, bietet prinzipiell das gleiche Bild, nur daß allem Anschein nach die Fäden etwas gröber sind und merkwürdigerweise vielfach aufgeknäuelt in kleineren sehr deutlichen Vakuolen beobachtet werden. Zuweilen sieht man mehrere derartige Vakuolen nebeneinander in der

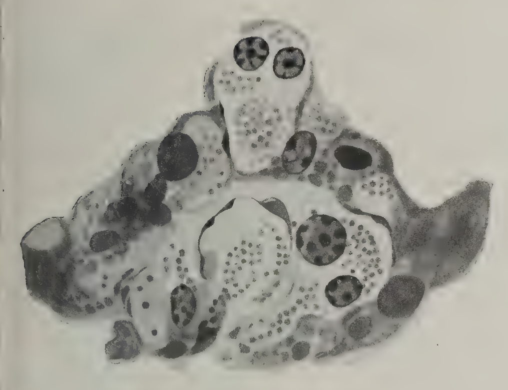


Abb. 26.

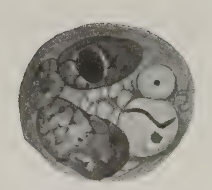


Abb. 26 a.

Abb. 26 u. 26a. H 1. Sternbergzelle, in welche zahlreiche Eosinophile eingewandert sind. Man erkennt deutlich die Arrosion der klar erkennbaren Kernmembran. Die einzelnen Eosinophilen sind stark verzweigt und daher schlecht abgrenzbar. *Es ist besonders zu beachten, daß hier auf der Höhe ihrer Tätigkeit die Granulationen der eosinophilen Zellen durchweg gut erhalten sind!*



Abb. 27.

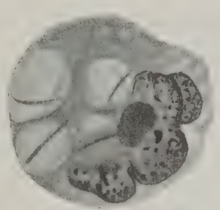


Abb. 28.

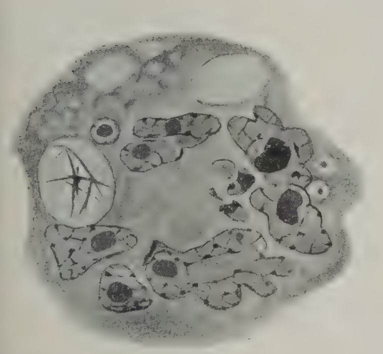


Abb. 29.



Abb. 30.

Abb. 27, 28, 29. Fall S 2. Sternbergzellen mit Fäden in Vakuolen. Man beachte die zunehmende Kernentfaltung.

Abb. 27. Fall S 2. Zwei SRZ mit bereits stark abgebauten Parasiten. Meist blasse, unregelmäßige Einschlüsse in zahlreichen Bläschen.

Abb. 30.. Fall H 1. Zum Vergleiche. Abbau der Parasiten in einzelnen spaltförmigen Vakuolen.

gleichen Zelle. In anderen erkennt man in ähnlichen Vakuolen nur mehr schwach färbbare Fadenstücke oder Pseudokugeln, so daß man wiederum für die anderen bereits in Kürze besprochenen Fälle ein Recht daraus ableiten darf, ähnliche Bilder im Sinne eines *Abbaues der Zellparasiten* zu deuten, wie dies bereits geschah. Im übrigen wird die Betrachtung der Bilder besser als jede Beschreibung den Eindruck des hier angedeuteten Geschehens vermitteln!

Gerade die parasitären Einschlüsse des Falles S 1 tragen so ausgesprochen den Charakter eines *Mycels*, daß man auf die *Pilznatur* dieser Gebilde ohne weiteres hingewiesen wird. Die Unmöglichkeit, eine Hüllschicht bzw. Membran und einen Inhalt zu sondern, der vielmehr ganz *bakterienartige Bau*, der Zerfall in kleinere Bruchstücke, die eigenartig kolbig-körnig-kugeligen Formen, die kaum anders als Involutionsformen gedeutet werden können, all dies wies in erster und eigentlich einziger Linie auf die Gruppe der *Aktinomyceten* bzw. ihre nächsten Verwandten hin. Unsere Kenntnis dieser Organismen ist ja jüngst durch die hervorragende Bearbeitung *Lieskes* sehr gefördert worden, so daß wir auf seine Monographie verweisen können (Morphologie und Biologie der Strahlenpilze, 1921). Bei *Lieske* findet sich auch eine ausführliche Erörterung der *verwandtschaftlichen Beziehungen der Strahlenpilze*. Der Tuberkelbacillus, die Mycobakterien, in etwas weiterer Entfernung der Diphtheriebacillus gehören hierher. Im kulturellen Teile unserer Arbeit werden wir hierauf eingehend zu sprechen kommen. Als eine sehr wesentliche Stütze unserer Auffassung möchten wir aber mitteilen, daß es uns in zwei Fällen unter allerdings sehr zahlreichen, mittels des Kreuztisches völlig erschöpften Präparaten zweimal gelungen ist, innerhalb von typisch befallenen Zellen Gebilde der abgebildeten Art zu sehen: eigenartig blaß gefärbte, kolbig geschwollene und nach einem Zentrum zu gerichtete Gebilde, die ganz außerordentliche Ähnlichkeit mit den als *Drusen* bekannten Involutionsformen dieser eben gestreiften Organismengruppe zeigen, so daß sie kaum als eine andere Bildung gelten können. Dabei ist sehr wohl zu beachten, daß besonders in denjenigen Fällen von Verdauungszellen, wo der Kern in den zentralen abgegrenzten Raum einbezogen ist, nicht selten ganz groteske Degenerationen des Kerns bzw. chromosomenartiger Absprengungen zu beachten sind. Wir glauben aber, durch sorgfältiges Studium eine solche Verwechselung in den genannten Fällen ausschließen zu können.

*Lieske* hat auf die große Verbreitung von Strahlenpilzen, deren Polymorphismus bekannt ist, in der normalen Mundhöhle hingewiesen. Wir finden bei ihm darüber zugleich Literaturangaben. Aus unserer eigenen Beobachtung (*Anthon* und *Kuczynski*, vergl. Laryngologenkongreß Kissingen, 1923) möchten wir an dem Beispiel einer anscheinend

gesunden Mandel die Tatsache *echter Strahlenpilzaggregate in Mandelbuchten* dartun. Insbesondere lehrt der Vergleich histologisch ganz

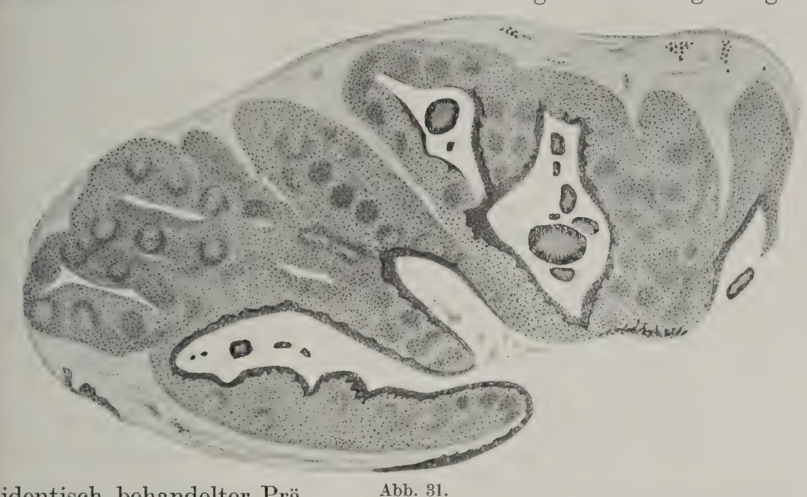


Abb. 31.

identisch behandelter Präparate, daß man in der Tat viele Zelleinschlüsse von den Konstituenten dieser Pfröpfe *nicht* unterscheiden kann. Man darf sich nur nicht durch den *Namen* „Actinomyces" verwirren lassen und etwa meinen, hier läge eine Krankheit vor, die mit der bekannten Erkrankung des Rindes und Menschen übereinstimmte, davon kann und soll natürlich nicht die Rede sein. *Wir stehen vielmehr vor einer neuartigen Pilzinfektion, die zwischen der Tuberkulose und der klassischen Aktinomykose etwa die Mitte hält.* Wir brauchen hier nur auf die reiche Literatur zu den Fadenbildungen, Verzweigungen und Kolbenbildungen bei Tuberkelbacillen zu verweisen (vgl. *Cornet-Kossel* im Kolle-Wassermann, 1923. V.). Wenn auch dies in gewissem Sinne *warnende*

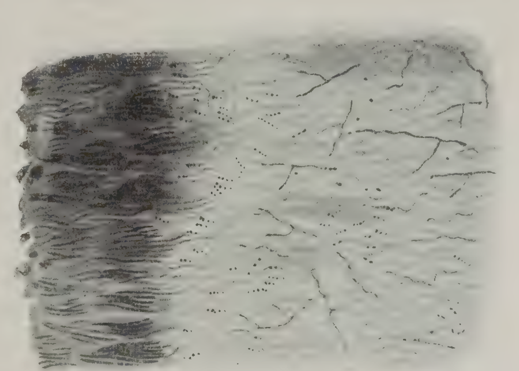


Abb. 32.

Abb. 31 und 32. Aktinomykotische Pfröpfe in einer sonst fast normalen Mandel. Patient, 34 Jahre alt, Sekretär, klagt seit Kriegsende über typische Saisonerkältungen. Gibt selbst an, daß er seit etwa 8 Wochen Pfropfbildungen in der linken Gaumenmandel habe, welche ihm Schluckbeschwerden bereiten. Dem entspricht der objektive Befund. Sonst volle Gesundheit. Excision auf Wunsch des Patienten. (Fall 31 der Tonsillaruntersuchungen von Anthon und Kuczynski. Veröffentlichung erfolgt im Virch., A.)
Abb. 31. Übersichtsbild bei Lupenvergrößerung der linken Mandel. In den Lacunen deutlich körnige Pfröpfe mit starker Färbung der Randzonen.
Abb. 32. Immersionsbild eines Actinomyceskornes mit Randpartie und zentralem Fadengewirr. Färbung Giemsa.

Beispiel besteht, so kann die Fülle der hier gebrachten Bilder andererseits wohl die Meinung stützen, daß man hier ohne Übertreibung von Mycelien und von einer Pilzinfektion reden darf, ja *muß*. Am Schlusse unserer Ausführungen kommen wir hierauf noch einmal zurück.

Es liegt außerordentlich nahe, bei dem Anlaß dieser „Granulome" mykotischen Ursprungs an *Pflanzengallen* zu denken. Wir können zunächst ganz von den mikroskopisch histologischen Befunden absehen. *Gallen* nennt man „eine *biologisch* gekennzeichnete Gruppe abnormer Wachstumserscheinungen der Pflanzen" (*Küster*). „Während irgendwelche reparativen Prozesse, z. B. nach einer parasitären Invasion in die Gewebe, keine Beziehungen mehr zu den Eindringlingen erkennen lassen, gehört es zum Wesen einer Galle, daß die *abnormen Teile der affizierten Pflanzen ein symbiotisches Verhältnis zwischen diesen und den gallenerzeugenden Parasiten* vermitteln". (*Küster*, Pathol. Pflanzenanatomie, 1916, S. 149ff.). „Diese symbiotischen Beziehungen sind vor allem ernährungsphysiologischer Natur: die abnormen Gewebe liefern die Nahrung für den Parasiten. Dazu kommen insofern noch weitere Beziehungen, als die Wirtspflanze noch gute Unterkunft für den Parasiten sichert. Die Gallen sind somit Bildungsabweichungen der Pflanze, die der Entwicklung der Parasiten Vorschub leisten und insofern ‚zweckmäßig' für diese sind."

Ein Teil wenigstens der tierischen „Granulome" sind volle Parallelbildungen zu den pflanzlichen Gallen, „histoiden" Gallen im Sinne *Küsters*. Diese zeichnen sich durch abweichende Gewebsstrukturen von normalen Pflanzenteilen deutlich aus. Der Vergleich läßt sich in Einzelheiten führen. Man denke nur an das Lymphogranulom oder die Delhibeule. Aber hier ist für uns doch wesentlich in erster Linie die Tatsache durchaus vergleichbarer Prozesse bei Tier und Pflanze, zusammengehalten mit der tiefgreifenden Verschiedenheit ihrer *strukturellen Ausprägung*. Wir stoßen, wie auch ein flüchtiges Studium lehrt, hier in reinster Form auf die ganz typisch auseinandergehenden *Reaktionstypen* von Tier und Pflanze im geweblichen Vermögen. *Merkwürdiger- und bezeichnenderweise ist dagegen der Typus der feinen Zellreaktionen hüben wie drüben außerordentlich ähnlich.* In erster Linie bedingt das leicht verschiebliche *Abbaugewebe* der hämatogenen und plasmatischen Zellen im engen Zusammenhange mit der Gefäßreaktion beim Mensch die von pflanzlichen Bildungen abweichende Struktur. Könnten wir uns dieses unruhige Element wegdenken, so wären die reaktiven Veränderungen der mesenchymalen, retikulären Grundgewebe mit der sekundären Beteiligung benachbarter Parenchyme den Verhältnissen pflanzlicher Gewebsreaktionen gar nicht unähnlich.

Wenn auch mit *Küster* durchaus zu Recht zu betonen ist, daß die „Krongallen" durch B. tumefaciens keineswegs sicher *im Sinne in-*

*filtrierend wachsender „Geschwülste“* zu deuten sind, wenn hier noch eingehendere Untersuchungen weiter führen müssen — schon die Möglichkeit dieser Deutung durch einen so hervorragenden Forscher wie *E. F. Smith* zeigt doch die besondere Wichtigkeit der eigenartigen Wachstumsphänomene bei diesen Bakteriengallen. Wir werden sofort daran erinnert, daß ja auch die Lymphogranulomatose lange Zeit hindurch der „Pseudoleukämie“ nahegerückt wurde oder in diesem Begriff aufging, der ja für viele Forscher durchaus zugleich die Diagnose „Tumor“ in sich schloß. Jedenfalls zeigen diese Ausnahmefälle an Pflanzen, daß auch hinsichtlich der geweblichen Entfaltung keine durchgreifenden Unterschiede gegenüber dem tierischen Verhalten bestehen, wenn auch mit Recht die Regel gilt, daß „das Ausbleiben dieser charakteristischen Wachstumsweise zu den wichtigsten Merkmalen gehört, durch welche sich histogenetisch die Neubildungen des Pflanzenkörpers von den malignen des tierischen, mit welchem sie oft genug recht kritiklos verglichen worden sind, deutlich unterscheiden“. (*Küster* l. c.) Immer wieder, zuletzt von *Hauck* (Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **19**. 1919) und *Düring* (Dtsch. Arch. f. klin. Med. **127**. 1918) ist das infiltrative Wachstum vereinzelter Fälle von lymphogranulomatösem Gewebe hervorgehoben worden (vgl. auch *Mac Callum*, Lehrbuch). Wir sehen also bei Tier und Pflanze in ähnlicher Weise parasitäre Wucherungen infiltratives, oder wie die Pflanzenpathologen sagen: „gleitendes“ Wachstum annehmen.

Erstaunlich ist aber in erster Line die große Ähnlichkeit im *Zellverhalten.* Die seit den grundlegenden Untersuchungen von *W. Magnus* genau bekannten Bilder der „Mycorrhiza-Symbiose“ bieten die Möglichkeit, weitgehende Parallelen zu dem beim Lymphogranulom erkannten Verhalten aufzustellen. In der „Allgemeinen Pflanzenkaryologie“ von *Tischler* findet sich eine ebenso übersichtliche wie das Wesentliche erschöpfende Darstellung der gesamten Literatur, auf die ich verweisen kann (Hdb. d. Pflanzenanatomie, Bd. II, 1921).

„Bei den Wurzeln von höheren Pflanzen, die mit gewissen Bodenpilzen in der sogenannten ‚Mycorrhiza-Symbiose‘ leben, ist von allen Beobachtern die Möglichkeit einer starken Hypertrophie des Kerns beschrieben worden. Freilich wies *W. Magnus* (1900) für *Neottia Nidus Avis* (s. Abbild. 44 u. 57) und einige andere Orchideen als erster darauf hin, daß die Wurzelzellen sich gegen das Eindringen des Pilzes verschieden verhalten können. In den einen bekommt der Pilz das Übergewicht, der Zellkern der Wirtspflanze degeneriert, und die Zelle dient eigentlich, nachdem sie ihre Nährstoffe langsam an den Eindringling abgegeben hat, nur noch dazu, um den Pilz zu beherbergen (‚Pilzwirtzelle‘). In den anderen aber, die *W. Magnus* als ‚Verdauungszellen‘ bezeichnete, degeneriert der Pilz, denn die Wirtszelle siegt über ihn.

Natürlich müssen wir auch hier eine Art Kampf zwischen den artfremden Plasmen annehmen. Als äußeres Zeichen davon beobachten wir die eben erwähnte starke Hypertrophie des Kerns. Während er zumeist feingranuliert aussieht, ordnet sich sein Chromatin bald in ‚sternförmiger' Verteilung an, und die ergastischen Eiweißkrystalle verschwinden. Nach einiger Zeit färbt sich die Grundsubstanz des Nucleus mit den üblichen Farbstoffen sehr dunkel, was wir auf erhöhte Produktion disperser Substanz zurückführen dürfen, die dabei in äußerst feiner Verteilung auftritt. Bald finden sich überall kleine Chromatinkörnchen ein, und die großen Chromatinballen werden kleiner. Die Kernform pflegt amöboid zu werden, ja in einzelnen Fällen scheint es bis zur Durchschnürung des Kerns zu kommen. Doch der Nucleus arbeitet sich aus den eingedrungenen Hyphen heraus, und es wird die amöboide Lappung auch nur an der Seite erhalten bleiben, die dem Pilz zugekehrt ist. Dieser wird nun infolge des Ausscheidens irgendwelcher Proteasen verdaut. Wir sehen dabei die Pilzsubstanz zu merkwürdigen ‚Klumpen' werden, die aus der Hyphendegeneration entstanden sind, ja wir können selbst beobachten, wie der Kern sich ‚ringförmig' um den Klumpen herum legen kann und dabei ‚eine völlig unscharfe Begrenzung nach der Klumpenseite hin' erkennen läßt. Das wird wohl wieder auf eine besonders weit getriebene Veränderung der semipermeablen Kernmembran hinweisen. Nach der Vollendung des Klumpens zieht sich der Kern nach außen zurück. (S. 244: ‚Hatte der sich bildende Klumpen den Kern umfaßt, entsteht an dieser Stelle eine mehr oder weniger tief in den Klumpen hineinragende Ausbuchtung, die aber auch zugleich ermöglicht, genau die Stelle zu bestimmen, an der der Kern vorher gelegen haben muß.') Endlich wandert der Kern zur Zellmembran, rundet sich hier ab und nimmt wieder seine ursprüngliche Struktur an."

Auch alle weiteren Untersucher betonen die beträchtliche Kernvergrößerung. Außerdem finden wir bei *Burgeff* die Angabe, daß eine häutige Absonderung um die Pilzreste zustande kommen kann. Hierauf möchte ich besonders aufmerksam machen, weil wir mehrfach auch bei unserem Material der Lymphogranulomatose darauf aufmerksam wurden, daß es Bilder gibt, die durchaus in ähnlichem Sinne zu deuten sind. Wir sehen auch in unserem Falle entsprechend den Angaben von *Shibata*, nach erfolgter Verdauungsarbeit die Abrundung des Kerns zu annähernd „normalen" Verhältnissen. Besonders unterstreichen werden wir die treffende Bemerkung von *Tischler*, daß strenge Grenzen zwischen „echter Symbiose" und „Parasitismus" nicht zu ziehen sind. Ob man allerdings den reagierenden Zellen bzw. Kernen eine gewisse „Prädisposition" zum Reagieren zuschreiben muß, das erscheint uns fraglich, da wir gerade durch unsere Parallele am menschlichen Material

glauben zeigen zu können, daß hier eine celluläre *Grundfunktion* zur Abbildung gelangt. Wenn also berichtet wird, daß es Infektionsverhältnisse gibt, wo diese so eindrucksvollen Reaktionen *fehlen*, so muß man vor allem daran denken, daß wir hier natürlich nur das Endergebnis einer komplizierten ,,*Chemomorphose*", einer gestaltenden Wirkung chemischer Prozesse, zur Darstellung bringen. Die allgemeine Lehre von den Infektionen lehrt in immer steigendem Maße, wie sehr sogar von Individuum zu Individuum wechselnd das für den Infektionsprozeß wesentliche *Verhalten*: Wirt / Parasit verschiedene Werte annimmt, so daß das Ergebnis des parasitären Angriffs sich vom Aparasitismus des vollimmunen Organismus über flüchtige oder länger dauernde symbiotische Verbände bis zu den akutest verlaufenden Infektionsverhältnissen hin verschieben kann. Bei der Pflanze und beim Tier zeigen zahlreiche und wohl bekannte Beispiele, daß unter anderen Momenten schon die individuell schwankende und leicht beeinflußbare ,,Gesundheit", der Vollbesitz artlicher Tüchtigkeit, in einschneidender Weise Infektionsmöglichkeiten regelt. Demgemäß mag das Ausbleiben der gestaltlichen Reaktion nur der Ausdruck eben anderer — indifferenter — Beziehungen zwischen Wirtszelle und Parasitenzelle sein. Bei seinen Fleckfieberstudien hat *Kuczynski* diese besonderen Möglichkeiten im einzelnen näher entwickelt, so daß an dieser Stelle auf jene Arbeiten verwiesen werden kann (zuletzt Virchows Arch. *243*. 1923).

Ausdrücklich sei darauf hingewiesen, daß die Übereinstimmung mit dem prinzipiellen Verhalten der Pflanzenzelle zugleich die wesentlichsten Betrachtungen *Tischlers* über die Kernfunktion für die tierische Zelle zur Anwendung bringen läßt. *Tischler* gibt eine Übersicht der Anschauungen von *Haberlandt*, *Driesch*, *Loeb* usw., die immer schärfer die fermentativ steuernde Rolle des Kerns im Zelleib hervorheben. Wir können die Beschreibung von *W. Magnus* wörtlich übernehmen: ,,Nach außen scharf begrenzt und von starken Chromatinansammlungen sich dunkel färbend, entsendet er kaum sichtbare, weil kaum färbbare Fortsätze in den Klumpen hinein, diesen weiter zu zersetzen." Nichts spricht schärfer für die funktionelle Bedeutung des ,,Ruhekernes", als diese eigenartigen Bilder der Wandlockerung und fingerförmigen, reichen Gliederung an der ,,Verdauungsseite" unter gleichzeitiger Umfassung des Ingestums und unter zyklischer Veränderung des Kerninhaltes, schließlich die restitutio ad normam am Ende der Verdauung.

Im Zusammenhange der *Verdauungszellen* interessiert uns besonders die Mitteilung von *Düring* aus dem Institut von *Askanazy*. Er berichtet bei der Besprechung einiger Fälle von Lymphogranulom über eine Beobachtung *Askanazys*, wonach ein excidierter Lymphknoten ein ganz eigenartiges ,,Amyloid" aufwies. Es zeigte zwei Besonderheiten. Es

hatte nämlich nicht die gewohnte, bereits von *Virchow* hervorgehobene Art der Ablagerung, sondern „sich diffus fleckförmig niedergelagert" (gemeint dürfte wohl sein: unregelmäßig fleckförmig!). Sodann zeigte sich, daß dieses „Amyloid", besonders deutlich mit Methylviolett nachweisbar, im Protoplasma der Riesenzellen abgelagert war.

Wir glauben auf Grund der Untersuchungen von *Kuczynski* (Virchows Arch. 1922 und Klin. Wochenschr. 1923), daß hier dem Autor eine irrige Deutung unterlaufen ist. *Tatsächlich haben seine ganz zutreffenden Beobachtungen nicht das geringste mit dem seit langem bekannten Amyloid zu tun, wie es im Verlaufe chronischer Überlastungen des allgemeinen oder örtlichen Säftestroms mit Eiweißabbauprodukten zustande kommt. Kuczynski* gelang nun der Nachweis, daß die auch von *Düring* für seine Beweisführung herangezogene *Metachromasie* mit Methylviolett *Abbauprodukten des Eiweiß zukommt. Daher sehen wir in der auch mit starker und nur wenig differenzierter Giemsalösung zu erzielenden metachromatischen Färbung Dürings einen neuen und sehr schönen Beweis dafür, daß gewisse auch auf Grund der morphologischen Kriterien als Verdauungszellen beschriebenen Stadien der Sternbergschen Riesenzellen tatsächlich intensive Verdauungsarbeit leisten. Die Metachromasie kommt nämlich auch nur bestimmten Stadien im Lebenszyklus der SRZ zu.* Es ist also ersichtlich, daß lediglich die abnorme *Häufung* der für die Metachromasie verantwortlichen Abbauprodukte das tertium comparationis zwischen dem Amyloid und den Verdauungszellen darstellt.

(Wir können aber auch in anderen Punkten *Düring* nicht beipflichten. Vor anderen, die hier nicht erörtert werden sollen, macht er bei der Besprechung jener Vorstellungen, die im Lymphogranulom eine bösartige Neubildung sehen wollen, einige Bemerkungen, die um ihrer prinzipiellen Bedeutung willen berichtigt werden müssen. Er sagt: „Es sind sicher nur wenige Organe, in denen das Gewebe des malignen Lymphoms nicht schon angetroffen wurde. Und die Wucherung kann daselbst oft eine so mächtige sein, daß man schwer an eine chronische Entzündung des befallenen Organs glauben möchte." — Es ist ohne weiteres klar, daß die Metastase eines infektiösen Granuloms nichts mit einer „chronischen Entzündung des befallenen Organs" zu tun hat. Die Beziehungen sind natürlich keine anderen, als die einer Krebsmetastase in der Leber zu dieser. Das Granulom trägt die Ursache seines Wucherns in sich, ganz ähnlich wie das Carcinom, nur daß diese in beiden Fällen eine ganz andere ist. Für das Wuchern am Orte der Metastase ist das aber ganz gleichgültig.)

Eine dritte volle Parallele zu der SRZ-Reaktion des Lymphogranuloms ergibt sich aus den Untersuchungen von *Paul Buchner*, die in weiter Verbreitung durch das Tierreich, insbesondere den Kreis

der Insekten (vgl. 1912 Arch. Protkd. 26 und Tier und Pflanze in intracellulärer Symbiose. 1921) symbiotisch gedeutete Verbände zwischen Bakterien oder Pilzen und Metazoen in Gestalt intracellulärer Wucherungen nachgewiesen haben. Vorzüglich sind für uns seine Ausführungen über ,,Hämophagie und Symbiose" von Interesse, in welchen er die Entwicklung der ,,Mycetome", der Bettwanze, beschreibt. (Naturwissenschaften X. 1922.) ,,Auf eine Phase mäßiger Symbiontenvermehrung und intensiver mitotischer Teilung folgt eine solche gesteigerter Bakterienvermehrung, die nun mit Teilungshemmung Hand in Hand geht und ihrerseits von Amitosen begleitetes Riesenwachstum auslöst, eine nicht nur bei vielen Mycetocyten, sondern auch bei Zellparasiten in ganz analoger Weise zur Beobachtung kommende Erscheinung." Besonders aufmerksam machen möchten wir auf die in vielen Einzelheiten interessanten Angaben des *Buchner*schen Buches. So bieten die embryonalen Mycetocyten der Ameisen beispielsweise viel grundsätzlich für den Pathologen Beachtenswertes. Auch hier fördert die *Zellinfektion* das *Zellwachstum* zum Teil in ganz ungewöhnlichem Umfange. Gleichzeitig findet man in diesen Zellen mehrere bis viele Kerne mannigfacher Größenordnung. ,,Offenbar wurde die dem Mutterkerne aller dieser Forschungskerne, dem Eikern, ja innewohnende Fähigkeit, durch Emission von Chromatinteilchen, verbunden mit Kernbildung, seine Funktionen zu steigern, bei seinen Abkömmlingen beibehalten und äußert sich in dieser auffallenden Weise in verschieden starkem Maße. Das Riesenwachstum aber kann auf solche Weise als eine sekundäre Folge der funktionellen Rekordleistung abgesehen werden, wofür auch spräche, daß das Plasma, das sich um die Kernhaufen sammelt, ungemein rein und dicht und so reichlich ist, daß man sich schwer vorstellen kann, daß es nur durch Konzentration ursprünglichen Eisplasmas entstanden ist." Auch wir haben diese *Karyomeritenbildung*, die Bildung vieler ungleichwertiger *Teilkerne* unter der Wirkung der lymphogranulomatösen Infektion in Zellen des *reifen Bindegewebes* beim Menschen beschrieben. *Buchner* hat diese Bildung in anderem Zusammenhange als ,,trophochromatische Karyomeritenbildung . . zum Zwecke erhöhter Aktivierung des dotterbildenden Plasmas" bezeichnet (Praktikum der Zellenlehre. 1915). Auch hier sehen wir also prinzipiell gleiche Reaktionen der Wirtszellen, wie wir sie bei den Mykorrhizen und auch im Lymphogranulom feststellten.

Wenn wir nun schon auf Grund unseres recht spärlichen Materials mit großer Sicherheit sagen können, daß die einzelnen Lymphogranulome hinsichtlich der tatsächlichen Reaktion von Wirtszelle und Parasit recht wechselnde Verhältnisse darbieten, so liegt der Wunsch nahe genug, *künftig sorgsam darauf zu achten, wieweit auch Vernarbungstendenz bzw. infiltrierendes Wachstum zellphysiologisch an diese indi-*

*viduell schwankende Größe — Wirt/Parasit — gebunden erscheinen. Es entspricht,* wie der eine von uns in anderem Zusammenhange ausgeführt hat (Pathol. Ges. 1923), *ganz unserer physiologisch gerichteten Denkweise, die Zelleistungen der Teilung, Bewegung usw. aus den einzelnen Faktoren, sei es des „geschlossenen Zellsystems", sei es der Zelle als Glied des Gewebs- und Körperverbandes,* zu erklären. Wenn also der Zweiverband, den der Parasit schafft, in *variabler* Weise die Wirtszelle beeinflußt, so muß prinzipiell der zellige und später gewebliche Ausdruck dieser variablen Relation entsprechen. Immer mehr lösen sich allgemein für unanalysierbar gehaltene lebendige Systeme als immanent zugeschriebene Leistungen („Kräfte") auf in verhältnismäßig gut bekannte, einfache physiologische Grundbeziehungen. Dies wird auch in der Pathologie der zukünftige Weg sein, den wir beschreiten können, *wenn wir nur die Frage nach dem Sinn, nach der Leistung pathologischer Reaktionen stellen und sie nicht geradezu geflissentlich vermeiden.* Es verdient hier durchaus Beachtung, daß auch der Begriff der „histologischen Bösartigkeit", wie *Lubarsch* noch jüngst hervorheben konnte, abgesehen von seiner begrifflichen Mißbildung auch rein inhaltlich genommen, nicht mehr ein Charakter heterologer und heterotoper Bildungen ist. Auch typische Gewächse metastasisieren. (Klin. Wochenschr. 1922.) Damit wäre das Ziel weiterer analytischer Forschung, durch Ausbau bereits begonnener Untersuchungen über die Faktoren der normalen und pathologischen Formen von Zellwachstum, Zellumsatz und Zellteilung und diesen entgegengehaltene Untersuchung der *besonderen* funktionellen Beziehungen, z. B. im Lymphogranulom, zu einer Erkenntnis der inneren Zusammenhänge solcher Bildungen vorzudringen.

Wenn anfangs noch die Frage ernsthaft aufgeworfen werden mußte, ob nicht die parasitären Strukturen in den Sternbergzellen „Pseudoparasiten", Produkte der pathologischen Ausgestaltung der Zelle selbst vorstellen könnten, so mußte die Ausdehnung der Untersuchung auf die verschiedenen Fälle diese Bedenken durchaus widerlegen. Wir sehen hier ganz davon ab, daß mit gleicher Technik täglich im Laboratorium viele tierische und menschliche Gewebe untersucht werden, daß allein 18 tuberkulöse Lymphknoten, bei denen der Verdacht auf Lymphogranulomatose bestand, *jedwede Andeutung* solcher Befunde vermissen ließen.

Die *ohne* irgendwelche theoretischen Erwägungen aus bestimmten Erwartungen heraus gegebene Möglichkeit, die *„charakteristische Sternbergzelle" in ihrem gestaltlichen Werden und Vergehen mit diesen Einschlüssen in einer Weise in Beziehung zu bringen, welche durchaus den bestbekannten Infektionsverhältnissen pflanzlicher Objekte entspricht — die auch hier wie dort gegebene, mit den zelligen Reaktionen verknüpfte*

*Abwandlung der Struktur des Parasiten — der deutliche Gegensatz zwischen der positiven Entfaltung von Wirtszelle und Parasit — seine auf bestimmten Infektionsstadien ganz einwandfreie Struktur nach Art monopodial verzweigter Fäden von Bakteriendicke* — all diese Punkte beweisen wohl, daß hier eine *echte Zellinfektion bisher unbekannter Art vorliegt. Als ihr Erreger kommt nach unseren Kenntnissen ein Strahlenpilz oder ein dieser Gruppe nahe verwandter Organismus in Frage.*

*Damit treten unsere morphologischen Untersuchungen in enge Beziehung zu den bereits mehrfach beschriebenen Befunden „diphteroider" Organismen* in Aussaaten typischer lymphogranulomatöser Gewebe. Hier wären die Arbeiten von *Negri* und *Mieremet* (Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 68. 1913), *Bunting* und *Yates* (Journ. of the Americ. med. assoc. 61 u. 62. 1913/14), *Verplögh*, *Kehrer* und *Hoogenhuyze* (Münch. med. Wochenschr. 1914) zu nennen.

*Fränkel* und *Much* haben in bekannter Weise die bakterioskopische Erforschung des Lymphogranuloms in Gang gebracht. Mit aller Vorsicht können wir auf Grund der *histologischen* Bilder sagen, daß sich diese — *auch ohne Mitwirkung einer echt tuberkulösen Infektion* — sehr wohl mit dem Nachweis *Much*scher Formen vertragen. *Wir wissen insbesondere für die Strahlenpilze, daß sie gerade in bezug auf ihre (schwankende) Färbbarkeit, ihre körnigen Degenerationsformen, ihre Größenverhältnisse sehr wohl zu Gebilden wie den von Fränkel-Much beschriebenen zu führen vermögen.* Hierzu sei noch einmal auf die Monographie von *Lieske* verwiesen. (Morphologie und Biologie der Strahlenpilze. 1921.) Bekanntermaßen hat *Fränkel* besonders 1912 auf der Pathologentagung mit großer Bestimmtheit die *diagnostisch-ätiologische Bedeutung dieser „granulierten Stäbchen" hervorgehoben.* Inzwischen haben die beiden Forscher den früheren Standpunkt aufgegeben und eine tuberkulöse Ätiologie, auf Grund von Kultur- und Tierversuch, ähnlich wie *Näslund*, angenommen (Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 99. 1923). *Früher* jedoch hat sich *Fränkel* in Übereinstimmung mit *Dietrich* sehr skeptisch über die *Bewertung positiver Tierversuche ausgesprochen.* (Unsere eigenen sehr ausgedehnten und im Sinne einer Tuberkulose bisher ganz negativen Tierversuche werden wir im Zusammenhange der rein ätiologischen Behandlung der Lymphogranulomatose später veröffentlichen.) *Wir werden also Fränkels Standpunkt von 1912 durchaus beitreten können.*

Damit bleibt nur eine Schwierigkeit, nämlich die Unmöglichkeit, diese Mikroorganismen nach *Gram* innerhalb der Zelle darzustellen, während sie eigentlich — wenn unsere Einordnung richtig wäre — die Anilinfarbe bei der Entfärbung festhalten sollten. Aber man kann ja beinahe sagen, daß jegliche als charakteristisch zu bezeichnende Eigenschaft gerade der Strahlenpilze sich zuweilen in ihr Gegenteil

kehrt. Schon ältere Kulturen lassen öfters die Gramfestigkeit vermissen. „Bei exakter Beobachtung lassen sich jedoch bei allen Formen, auch bei den anaeroben pathogenen Stämmen, die langen dünnen, echt verzweigten Fäden erkennen, die mit anderen Mikroorganismen nicht zu verwechseln sind.“ (*Lieske.*) Auf diesen Nachweis haben wir daher besonderen Wert gelegt. Daß auch allerdings im lymphogranulomatösen Gewebe sehr seltene Degenerationsformen von drusenartigem Charakter nur in dieser Gruppe und bei ihren nächsten Verwandten vorkommen, muß hier im gleichen Sinne Verwertung finden. Schließlich lehren uns auch gerade die färberischen Verhältnisse typischer Drusen der klassischen Aktinomykose die schwankenden Farbreaktionen der Organismen innerhalb dieser Gruppe. Namentlich kennen wir die unmittelbare Einwirkung der beim Lymphogranulom allein verwirklichten *intracellulären* Wuchsform nicht hinreichend.

Nicht ohne besonderes Interesse ist die jüngst bekannt gewordene „*Gilchristsche Krankheit*, oder, wie sie ihr Bearbeiter *W. Haberfeld* genannt hat: das *maligne Lymphdrüsengranulom mykotischen Ursprungs*“. „In Anbetracht der großen klinischen Ähnlichkeit mit der Lymphogranulomatose *Paltauf-Sternberg* und in Anbetracht des pathologischen Bildes, das im großen und ganzen einen proliferativ entzündlichen Prozeß des lymphoiden Gewebes, besonders in Lymphdrüsen und Milz entspricht.“ (*Haberfeld*, Wien. klin. Wochenschr. S. 786ff. 1922.)

Es handelt sich um eine mit Kachexie und oft chronisch intermittierendem Fieber verlaufende Krankheit, in deren Verlauf fortschreitend Lymphknotenschwellungen zutage treten. Auch hier gilt die Mundhöhle in der Regel als *Eintrittspforte*, wobei in sehr einleuchtender Weise die Mißhandlung durch Zahnstocher auch zur Erklärung ihrer vorzüglichen Verbreitung bei Männern herangezogen wird. Auch hier bilden sich unter der direkten Einwirkung der Pilze aus Lymphzellen Riesenzellen, die allerdings häufig dem *Langhans*-Typus angehören. Das Gesamtbild ähnelt sehr dem der Tuberkulose. Verkäsungen im entzündlichen Gewebe sind regelmäßig anzutreffen. Dort, wo die systematisch noch nicht genügend studierten Pilze spärlich sind, wie im Darm, finden sie sich nicht frei im Gewebe, sondern lediglich in Riesenzellen eingeschlossen.

Leider fehlt uns jede eigene Kenntnis dieser bei uns kaum gesehenen Krankheit, und erst das durch die mitgeteilten Befunde wachgerufene Interesse an ähnlichen Infektionsverhältnissen führte uns zur Bekanntschaft mit den Befunden *Haberfelds*. Diese scheinen uns in Verbindung mit unseren eigenen Beobachtungen von erheblichem Wert für die Auffassung der riesenzellhaltigen Granulome zu sein und dürften ein intensiveres Studium ähnlicher Erkrankungen, insonderheit z. B. der *Mycosis fungoides*, unmittelbar einleiten.

Nach Abschluß des Manuskriptes erst werde ich auf die interessanten Ausführungen von R. Weißenberg (Verhandl. D. Zool. Ges. 27. 1922.) aufmerksam. Bei verschiedensten Tieren weist er progressive Fellveränderungen unter dem Einfluß einer Zellinfektion nach, so daß es zur Bildung von Wirt-Parasit-Verbänden, Xenonen kommt, die er, ganz in Übereinstimmung mit der von mir für das Lymphogranulom vorgetragenen Anschauung als „galleähnliche Bildungen im Tierkörper" bezeichnet. *Chatton* (Cpt. rend. hebdom. 171. 1920) hat für einen sehr ausgesprochenen Fall dieser Art bei der Appendicularie *Fritillaria pellucida* den sehr glücklichen Ausdruck: „Xenoparasitärer Komplex" geschaffen. Auch er zieht bereits die gleichen Beispiele heran wie jüngst *Weißenberg*. Wir aber dürfen beachten, daß wir in unserem Falle nur die Anfänge, wenn auch sehr deutlich, dieser feinen Ausdifferenzierung erleben. Aber die stärkst ausgebildeten Komplexe beleuchten auch Beispiele wie die Lymphogranulomatose in sehr lehrreicher Weise.

Wenn wir es unternommen haben, Ihnen, sehr verehrter Herr Geheimrat *His*, diesen neuen Versuch auf hart umstrittenem Boden zu widmen, so geschah es nicht allein, weil der eine von uns längere Zeit Gelegenheit hatte, unter Ihrer Leitung klinisch wie ätiologisch Infektionspathologie zu treiben. Es geschah nicht allein, weil Sie selbst bis in die jüngste Zeit diesem Gebiet menschlicher Krankheitslehre Ihr besonderes Interesse geschenkt haben und es bereichert haben, indem Sie das Bild des *Wolhynischen Fiebers* umrissen haben, dessen weiterer Ausbau durch *Jungmann* und *Kuczynski* unter Ihrer Leitung sich allen Bedenken zum Trotz mit geringfügigen Berichtigungen und Erweiterungen, besonders durch amerikanische Forscher, durchgesetzt hat. Wir glaubten Ihnen vor allem um dessentwillen diese Zeilen darbringen zu sollen, weil Sie stets und in häufigen persönlichen Gesprächen nicht allein die Einheit jeglicher medizinischen wissenschaftlichen Betätigung hervorgehoben haben, sondern auch den Wert vielseitiger Bildung und mannigfacher Interessen für den forschenden Pathologen geflissentlich unterstrichen. Gerade botanische Objekte, und in erster Linie Pilze, besitzen Ihr persönliches Interesse. — Spezielle Pathologie ist systematische Anatomie krankhafter Zustände unter gewissenhafter *Registrierung* der Einzelbefunde. Zusammenstellung und Vergleich der einzelnen Register bei verschiedenartigen Krankheiten macht den wesentlichen Inhalt der sogenannten Allgemeinen Pathologie aus. Sie gibt *Querschnitte* durch die parallel geordneten typischen Verhaltungsweisen der einzelnen Leidenszustände. Die schon von *Virchow* erstrebte innige Beziehung zu physiologischen und chemischen Forschungen am gleichen Objekt, das bei ihm so lebhafte Interesse für die Klinik (man denke an seine eigene ärztliche Tätigkeit, den Namen seines Archivs, sein großes Handbuch der speziellen Therapie), seine

Teilnahme auch an den Zeitfragen der Botanik, wenn sie auch zu gewissen Irrtümern Anlaß gab, — all dies ist nicht mehr in gleicher Weise heute lebendig und Allgemeingut geblieben. — Die allgemeine Physiologie baut sich immer mehr zu einer *allgemeinen Funktionslehre* aus, die allgemeine Pathologie ist ihr bisher auf diesem glücklichen Wege nicht gefolgt. Sie beginnt aber bereits, die „Querschnittbetrachtung“ zu ergänzen durch allgemein naturwissenschaftliche Methoden, insbesondere die Heranziehung der Verhaltungsweisen niederer tierischer und auch pflanzlicher Organismen, durch Berücksichtigung und Verwertung der physiologischen und damit auch klinischen Wege und entsprechende nicht allein „beschreibende“, sondern auch analysierende Experimente. Die anatomische Vergangenheit und Gegenwart der Pathologie darf trotz der Not der Zeit nicht in Naturphilosophie münden oder nur Traditionen zu pflegen versuchen (was übrigens äußerst schwierig erscheint, wenn wir sie *lebendig* erhalten wollen!); die pathologische Forschung muß sich ständig lebendig entfalten, Anregungen folgend und solche vermittelnd. Navigare necesse, vivere non.

---

# Die Bedeutung der Calciumbestimmung im Blute für die Diagnose der Niereninsuffizienz.

Von

**H. Zondek, H. Petow und W. Siebert.**

In einer vor kurzem erschienenen Abhandlung[1]) konnten wir als Ergebnis von Untersuchungen an einem einschlägigen klinischen Material mitteilen, daß der Eintritt der Funktionsstörung der Nieren sich in einer Störung der Kationenbalance im Sinne einer Verminderung des Calciums und einer Erhöhung des Kaliums im Blut offenbart. Inzwischen haben wir, namentlich was das Verhalten des Calciums betrifft, die beschriebenen Abweichungen in zahlreichen Fällen wieder gefunden und teilen als Beleg hierfür folgende Tabelle mit:

| Nr. | Patient | Krankheit | Ca-Gehalt des Ser. in 100 ccm Serum mg | Rest-N im Serum mg | Klinische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. | Hr. Phi. | Genuine Schrumpfniere | 8,5 | 70,2 | Bl.D. = 190/100. Urin: Alb. +, Sed.: hyal. u. gran. Zylinder. C.V.[2]) bis 1016, W.V. nicht möglich vorzunehmen. |
| 2. | Fr. Schm. | Genuine Schrumpfniere | 7,2 | 92,4 | Bl.D. = 230/140, Harn: Alb. Spuren. Sedim.: Vereinzelte hyaline und granul. Zylinder. Retinitis. C.V. = bis 1016, W.V. 590 von 1000 ccm. |
| 3. | Fr. Mü. | Chron. Nephritis mit nephrot. Einschlag | 8,3 | 39,0 | Bl.D. = 180/100, Harn: Alb. +, Erythr., Leukocyten, hyal. u. gran. Zylinder. C.V. = bis 1024, W.V. = 765 von 1000 ccm. Ödeme. |
| 4. | Frl. Ba. | Nephrose | 8,2 | 12,6 | Bl.D. = 110/80. Harn: Alb. ++, Sediment: Granul. u. hyal. Zylinder. C.V. = bis 1020, W.V. 715. Starke Wassersucht der Haut und der Körperhöhlen. |

[1]) Klin. Wochenschr. 1922, S. 2172.

[2]) C.V. = Concentrationsversuch. W.V. = Wasserversuch. Bl.D. = Blutdruck.

| Nr. | Patient | Krankheit | Ca Gehalt des Ser. in 100 ccm Serum mg | Rest-N im Serum mg | Klinische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| 5. | Fr. Fri. | Genuine Schrumpfniere | 7,2 | 106,0 | Bl.D. = 190/120. Harn Alb. (+). Sed.: hyal. Zylinder, vereinzelt Erythrocyten. C.V. bis 1010, W.V. = 474 von 1000 ccm (Ausscheidung in ganz flacher Kurve) Isosthenurie. |
| 6. | Frl. Hu. | Luische Nephrose | 8,8 | 39,2 | Bl.D. = 120/85. Harn: Alb. ++, Sed.: Leukocyten, Epithelien granul. u. hyal. Zylinder. Ödeme. C.V. = bis 1022, W.V. = 990 von 1000 ccm (steile Kurven). |
| 7. | Fr. Kl. | Sekundäre Schrumpfniere | 6,2 | 92,2 | Bl.D. = 208/95. Harn: Alb. ++, Sed.: Erythrocyten, hyal. u. gran. Zylinder. Retinitis. C.V. = bis 1012, W.V. = 480 von 1000 ccm (flache Kurve, Isosthenurie). |
| 8. | Fr. Schu. | Chron. recid. Glomerulonephritis. Sek. Schrumpfniere | 7,0 | 90,5 | Bl.D. = 203/130. Harn: Alb. +. Sed. Erythr., hyal. u. granul. Zylinder. Retinitis. C.V. = bis 1019, W.V. = 230 von 1000 ccm. |
| 9. | Frl. No. | Glomerulonephritis | 9,3 | 49,2 | Bl.D. — 180/120. Harn: Alb. +, granul. u. hyal. Zylinder, rote Blutkörperchen, Nierenepithelien. C.V. = bis 1017, W. V. = 841 von 1000 ccm. |
| 10. | Fr. Schulz. | Glomerulonephritis | 9,6 | 60,3 | Bl.D. = 185/115. Harn: Alb. ++, granul. u. hyal. Zylinder. Erythrocyten u. Leukocyten. Augenhintergrund o. B. C.V. = bis 1019, W.V. = 1450 von 1500 ccm. |
| 11. | Hr. Lu. | Genuine Schrumpfniere Urämie | 8,8 | 56,0 | Bl.D. = 178/115. Harn: Alb. +, Sediment spärlich. Hyal. u. gran. Zyl. C.V. = bis 1015, W.V. mit Rücksicht auf den Zustand d. Pat. unterlassen. |

| Nr. | Patient | Krankheit | Ca-Gehalt des Ser. in 100 ccm Serum mg | Rest-N im Serum mg | Klinische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| 12. | Fr. Sch. | Sekundäre Schrumpfniere. Urämie | 6,3 | 176,0 | Bl.D. = 220/110. Harn: Alb. + +, Sediment: Erythrocyten, Leukocyten, Nierenepithelien, hyaline granulierte und Wachszylinder. Retinitis. C.V. und W.V. nicht anzustellen. |
| 13. | Hr. P. | Chron. Nephritis Urämie | 8,3 | 93,8 | Bl.D. = 200 maximal. Harn Alb. + +, Sed. Erythroc. u. hyal. u. gran. Zyl. C.V. = bis 1030. W.V. nicht möglich. |
| 14. | Hr. Bu. | Arteriosklerose mit beginnenden Nierenerscheinungen | 9,0 | 30,6 | Bl.D. = 192/122. Harn: Alb. +, vereinzelte gran. Zylinder. C.V. = bis 1012. W.V. = 1440 von 1500 ccm. |
| 15. | Hr. Pli. | Chron. Nephritis | 9,5 | 33,6 | Bl.D. = 149/90. Harn: Alb. +, granul. u. hyal. Zylinder. C.V. = bis 1019, W.V. = 1110 von 1500 ccm. |
| 16. | Hr. Schu. | Glom.-Nephritis | 8,7 | 22,4 | Bl.D. = 105/70. Urin: Alb. +, Sediment: Erythrocyten, Epithelien, Leukocyten, hyal. Zylinder. Ödeme. C.V. = bis 1017, W.V. = 750 von 1000 ccm. |
| 17. | Fr. Spi. | Arterioskierot. Schrumpfniere | 8,0 | 47,6 | Bl.D. = 210/120. Harn: Alb. Spuren. Sed. spärlich, vereinzelte hyal. Zyl. u. Erythrocyten. C.V. = bis 1014, W.V. 977 von 1000 ccm. |
| 18. | Hr. Bo. | Sek. Schrumpfniere | 8,1 | 29,7 | Bl.D. = 200/114. Harn: Alb. + +, granul. u. hyal. Zylinder, Erythrocyt., Nierenepithelien. C.V. = bis 1018. W. V. = 800 (verzögert). |
| 19. | Fr. Ma. | Chron. Nephritis | 9,2 | 56,0 | Bl.D. = 170/110. Harn: Alb. +, hyal. u. gran. Zyl. vereinzelt Erythrocyten C.V. und W.V. aus äußeren Gründen unterlassen. |

| Nr. | Patient | Krankheit | Ca-Gehalt des Ser. in 100 ccm Serum mg | Rest-N im Serum mg | Klinische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| 20. | Hr. Dr. Po. | Nierenreizung nach Grippe | 9,8 | 33,6 | Bl.D. = 100/65. Harn: Spuren Alb., Erythrocyten. C.V. und W.V. normal. |
| 21. | Fr. F. | Artierosklerose mit beginnender Nierenfunktionsstörung | 9,3 | 30,2 | Bl.D. — 170/100. Harn: Spuren Alb. Sed. Leukocyten, Epithelien. C.V. bis 1019, W.V. 950 von 1000 ccm. |
| 22. | Hr. Lub. | Urosepsis | 10,3 | 40,5 | 68jähriger Mann mit Prostatahypertrophie, seit einigen Monaten Harndrang und stärkere Urinbeschwerden. Seit 2 Wochen zunehmende Bewußtlosigkeit, Harn stark getrübt, enthält zahlreiche Leukocyten. |
| 23. | Hr. N. | Nierentbc. | 10,9 | 33,6 | Tbc. der rechten Niere. Alb. (+) vereinzelt Erythrocyten. C.V. und W.V. normal. |
| 24. | Hr. Grü. | Arteriosklerose, Lues III, Tabes, beginnende Nierenfunktionsstörung | 9,5 | 54,0 | Bl.D. = 200/100. Starke periphere Sklerose. Konzentration bis 1020, W.V. nicht anstellbar, da Blasenstörungen. |
| 25. | Fr. Wi. | Arteriosklerot. Nierenveränderung (Beginn) | 9,25 | 27,4 | Bl.D. = 180/90. Urin Alb. +, Sediment: vereinzelte hyal. Zylinder. C.V. bis 1019, W.V. = 900 von 1000 ccm. |
| 26. | Hr. Dr. Kl. | Genuine Schrumpfniere | 9,3 | 44,8 | Bl.D. = 160/110. Dekompensiertes Herz. Urin: Alb. +. Erythrocyten u. hyal. Zylinder. C. V. bis 1016. W.V. = 845 von 1000. |
| 27. | Hr. Kr. | Nephrose | 6,9 | 30,2 | Bl.D. = 115/85. Urin: Alb. +++, hyaline und granulierte Zylinder. Fettig degenerierte Nierenepithelien. Lipoide (in polarisiertem Licht Kreuzform). C.V. bis 1015, W.V. unterlassen, starke Ödeme. |

| Nr. | Patient | Krankheit | Ca-Gehalt des Ser. in 100 ccm Serum mg | Rest-N im Serum mg | Klinische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| 28. | Fr. Wo. | Chron. Nephr. mit Übergang in Schrumpfniere | 6,8 | 39,2 | Bl.D. = 180/115. Harn: Alb. ++, hyal. u. gran. Zyl. Erythrocyten. C.V. und W.V. aus äußeren Gründen nicht möglich. |
| 29. | Hr. Bie. | Chron. hämorrhag. Glomerulonephritis | 8,6 | 128 0 | Bl.D. = 180/100. Harn: Alb. ++, massenhaft rot rote Blutkörperchen. C.V. = bis 1012. W.V. nicht möglich. Retinitis, Exitus an Urämie. |
| 30. | Hr. Schü. | Arterioskl erot. Schrumpfniere. | 8,8 | 26,3 | Bl.D. = maximal 200. Wenige Minuten vor dem Exitus beobachtet. Alb. ++ im Harn. |
| 31. | Hr. Hü. | Hypertonie | 9,6 | 32,2 | Urin o. B. Bl.D = 190/110. |
| 32. | Hr. Ro. | Anurie | 13,0 | 116,2 | Siehe Krankenbericht im Text. |
| 33. | Hr. Ste. | Chron. Nephritis | 8,55 | 34,6 | Bl.D. = 190/110. Harn: Alb. ++, Sediment: Erythrocyten, Leukocyten, granul. Zylinder. C.V. = 1015. W.V. = 860 von 1000 ccm. |
| 34. | Hr. Pfi. | Gichtniere | 9,5 | 50,3 | Starke gichtische Veränderungen der Finger und Zehen. Tophi. Bl.D. = 160/95. Harnsäure = 6.0 mg. Ist an Ruhr ad exitum gekommen. |
| 35. | Hr. Kl. | Hypertonie ohne Nierenbeteiligung | 10,5 | 33,6 | Bl.D. = 180/120. Urin o. B. |
| 36. | Hr. Ö. | Chron. recid. Glomerulonephritis | 8,6 | 173,6 | Bl.D. = 280/110. Harn: Alb. +++, Sediment: Erythrocyten hyal. u. gran. Zyl. C.V. bis 1012, W.V. nicht vorgenommen. |
| 37. | Fr. Pr. | Nierencysten | 9,7 | 47,6 | Bl.D. = 175/105. Harn: Alb. +, Sed.: Epithelie, Leukocyten C.V. = bis 1020, W.V. = 883 von 1000 ccm. |
| 38. | Fr. Pä. | Arteriosklerose mit beginnender Nierenbeteiligung | 9,3 | 19,6 | Bl.D. = 180/120. Harn: Alb. ±, Erythrocyten. Leukocyten, Epithelien, C.V. = bis 1034, W.V. = 852 von 1000 ccm. |

| Nr. | Patient | Krankheit | Ca-Gehalt des Ser. in 100 ccm Serum mg | Rest-N im Serum mg | Klinische Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| 39. | Frl. E. | Cystitis und Pyelitis | 10,5 | — | Bl.D. = 120/70. Harn: Massenhafte Leukocyten, Blasen- u. Nierenbecken-epithelien. Sonst o. B. |
| 40. | Fr. Sit. | Hypertonie, beginnende Funktionsstörung | 10,0 | 39,0 | Bl.D. = 210/105. Harn: Alb. ±, Sediment: Erythrocyten. C.V. bis 1020. W.V. = 1465 von 1500 ccm. |
| 41. | Fr. Fu. | Hypertonie ohne Nierenbeteiligung | 10,9 | — | Bl.D. = 180/120. C.V. u. W.V. normal, Urin o. B. |
| 42. | Fr. He. | Hypertonie ohne Nierenfunktionsstörung | 10,8 | 22,4 | Bl.D. = 182/90 mm Hg. Apoplekt. Insult. Urin o. B. C.V. u. W.V. normal. |
| 43. | Hr. Fr. | Hypertonie ohne Nierenfunktionsstörung | 10,6 | 36,4 | Bl.D. = 180/120 mm Hg. Herzhypertrophie. Urin o. B. |
| 44. | Hr. Lud. | Hypertonie ohne Nierenfunktionsstörung | 10,5 | 26,6 | Bl.D. = 170/110 mm Hg. Herzhypertrophie. Urin o. B. |
| 45. | Hr. Deg. | Hypertonie | 9,8 | | Bl.D. = 110/180 mm Hg. Urin o. B. |
| 46. | Hr. Hi. | Hypertonie | 9,6 | 33,6 | Bl.D. = 80/180 mm Hg. Urin o. B. |
| 47. | Hr. Hey. | Hypertonie | 9,5 | | Bl.D. = 120/210 mm Hg. Urin: Alb. + in Spuren, Sediment: außer einigen Erythrocyten u. hyal. Zylinder o. B. |
| 48. | Fr. Pf. | Hypertonie ohne Nierenfunktionsstörung | 10,3 | | Bl.D. = 190/110 mm Hg. Urin o. B. |
| 49. | Hr. M. | Nephritis nach Scharlach | 8,7 | 50,3 | Bl.D. = 150/95 mm Hg. Urin: Erythr. Leukocyt. hyal. Zylinder. C.V. bis 1021, W.V. = 850 von 1000. Ödeme. |
| 50. | Hr. D. | Hypertonie, beginnende Nierenfunktionsstörung? | 9,7 | 40,2 | Bl.D. = 200 maximal. Urin: Alb. (+), Sediment o. B. Stenokardie, Herzhypertrophie, Aorta lata. WaR. = neg. |

Wir können hiernach als Resümee unserer Untersuchungen sagen, daß eine etwaige Erniedrigung des Blutcalciumspiegels bei Nierenkranken als ein Indicator für beginnende Niereninsuffizienz angesehen werden kann. Bekanntlich schwanken die Normalwerte für Calcium im Serum beim Gesunden zwischen 10,2—10,7 mg% (Methode nach *Kramer-Tisdall*).

Schon Werte unterhalb der Grenze von ca. 9,0—9,5 mg in 100 ccm Blut müssen als auf beginnende Nierenfunktionsstörung verdächtig angesehen werden, Zahlen darunter, also etwa um 8,5 mg, machen die Diagnose sehr wahrscheinlich. Werte von etwa 7 mg fanden wir im präurämischen Stadium. Meist war eine nennenswerte Herabsetzung des Calciumspiegels neben anderen auf den mangelhaften Funktionsgrad der Niere deutenden Befunden, wie Verminderung der Konzentrations- und Verdünnungsfähigkeit im Sinne von *Volhard*, Erhöhung des Rest-N-Gehaltes des Blutes u. a. nachweisbar, häufig trat sie aber als die erste Manifestation der erlahmenden Nierentätigkeit hervor, in vielen Fällen jedenfalls lange bevor sich der Rest-N des Blutes als gesteigert erwies.

In striktem Gegensatz zu den eigentlichen, auf entzündlicher oder degenerativer Grundlage entstandenen, mit Funktionsstörung einhergehenden Nephropathien stehen nach unseren Erfahrungen bezüglich des Blutcalciumspiegels diejenigen Formen von Nierenerkrankung, bei welchen der Funktionsausfall Folge einer mechanischen Reduktion des Nierenparenchyms ist. In Betracht kommen hier vor allem die chirurgischen Nierenkrankheiten (Nieren-Tbc., Urosepsis usw.). In Fällen dieser Art vermißten wir stets die Ca-Verminderung. In einem Falle fanden wir sogar eine beträchtliche Erhöhung des Blutcalciumgehaltes bis zu 13 mg %. Wir führen diesen, jüngst auf unserer Klinik beobachteten Fall, für dessen Überlassung wir *C. Maase* zu Dank verpflichtet sind, in folgendem an:

69jähriger Mann, in dessen Anamnese nichts Besonderes vorliegt, leidet seit etwa 1 Jahr an Leibschmerzen und Verstopfung. Er wird, da diese Beschwerden sich in letzter Zeit besonders stark verschimmert haben, in die Klinik eingeliefert. Der Urin war in den letzten Wochen ebenfalls spärlich. Pat. fühlt sich sehr matt, nimmt nur wenig flüssige Kost zu sich. Nach dem Essen sofort heftige Schmerzen in der Magengegend.

Bei der Aufnahme zeigt der Kranke einen ziemlich dürftigen Ernährungszustand, kräftigen Knochenbau, schlaffe Muskulatur. Die Haut läßt sich in Falten abheben, sie ist, ebenso wie die sichtbaren Schleimhäute, blaß.

Kopf und Hals zeigen keine Besonderheiten. Thorax: Schusterbrust, Lungen intakt, Herz nicht verbreitert, 1. Ton an der Spitze etwas unrein, Puls rigide, 76 Schläge in der Minute, Blutdruck 176/90. mm Hg. Abdomen aufgetrieben, Herniae inguinales beiderseits. Beim Betasten des Abdomens bekommt Pat. Aufstoßen. Leber: 2 Querfinger den Rippenbogen überragend, derb, Milz nicht palpabel. In der Magengegend Schmerzempfindlichkeit. Magensaft: Freie HCl 10, Gesamtacidität 19, keine Milchsäure, kein Blut. Röntgenologisch: Magen hochgezogen und nach rechts verlagert infolge reichlicher Gasfüllung der Därme. Tonus und Peristaltik normal. Am Pylorus etwas unscharfe Begrenzung und zapfenartige Verjüngung nach dem Duodenum zu. Nach 144 Stunden ist das Colon descendens noch mit Bariumbrei gefüllt.

Extremitäten: Leichte Knöchelödeme, ebenso leichte Ödeme am Rücken.

Urin sehr spärlich, sauer, klar, dunkelgelb. Spuren Albumen, kein Saccharum.

Sediment: Viel Blasenepithelien, Leukocyten. Rest-N = 116, 2 mg im Serum. Kalkwert im Serum 13 mg %.

Am 2. Tage nach der Aufnahme stellt sich völlige Anurie ein, die durch nichts behoben werden kann. 8 Tage nach Bestehen dieser Anurie Cystoskopie. Das Einlegen eines Ureterenkatheters gelingt nur links, da rechts eine Blutung erfolgt. Leichte Cystitis, kein Urin zu erhalten. Es gesellen sich ferner starke Kopfschmerzen und Schwindelgefühl hinzu, Singultus, Erbrechen von galligem Mageninhalt. Daraufhin Verlegung in die chirurgische Klinik, wo eine Decapsulation der linken Niere vorgenommen wird. Auch danach kein Urin. Danach Bauchschnitt, kein Tumor zu finden. Am 2. Tage nach der Operation Exitus.

Sektionsbefund (Geh.-Rat *Lubarsch*): Infiltrierender scirrhöser Krebs der prall mit 15 Steinen angefüllten Gallenblase mit ausgedehnten flächenhaften pericholecystitischen Adhäsionen. Einwachsen des Krebses in das Ligamentum hepatoduodenale mit relativer Stenosierung des Ductus choledochus 2 cm vor der Papille. Fortschreiten des Krebses entlang der kleinen Curvatur des Magens. Krebsige Infiltration des retroduodenalen und retropectonealen Bindegewebes und der retroperitonealen Lymphknoten. *Einwachsen des Krebses* in das Bindegewebe des Nierenhilus mit relativer Stenosierung des Ureters am Abgang aus dem Nierenbecken links. Einwachsen des Krebses *in den rechten Ureter mit vollkommenem Verschluß desselben.* Hydronephrotische Erweiterung des Nierenbeckens beiderseits. Katarrh beider Nierenbecken mit zahlreichen Blutungen. Operative Decapsulation der linken Niere. Zahlreiche unter der Oberfläche gelegene flächenhafte Blutungen dieser Niere. Schwere hämorrhag. Urocystitis mit ausgedehnten Blutungen im stark gedehnten Halsteil. Bullöses Ödem der Harnblase, Blutungen in die Prostata. Mäßige Prostatahypertrophie mit Schnupftabaksprostata. Leichte Arteriosklerose der aufsteigenden Brust-, schwerere der absteigenden Brust- und Bauchaorta. Zahlreiche Schrumpfherde in den Nieren. Sklerose der Kranzarterien. Leichte Schwielenbildung in der Herzmuskulatur, fibröse Atrophie der Papillarmuskeln. Braune Atrophie des Herzmuskels. Stauungsblutüberfüllung und Ödeme beider Lungen. Braune Induration der Lungen. Stauungsblutüberfüllung und Verfettung der Leber. Stauungsblutüberfüllung der Nieren und der Milz. Stauungskatarrh des Oesophagus und des Magens. Varicen des Oesophagus und des Mastdarms. Hämosiderose der Milz, Struma colloides, offenes Foramen ovale.

Das Charakteristische des Falles ist, daß es sich hier um eine komplette Anurie handelt, die durch eine in den rechten Ureter durchgebrochenen Carcinommetastase bedingt ist. Es hätte der erhöhte Blutdruck, vor allem aber der beträchtlich erhöhte Rest-N-Gehalt des Serums, die Kopfschmerzen und Schwindelanfälle, die zeitweilig auftretende Benommenheit an eine Urämie denken lassen. Dagegen sprach außer der kompletten Anurie und der fehlenden Herzhypertrophie für uns auch der erhöhte Calciumspiegel des Serums. Wir haben es hier offenbar mit einer absoluten Nierenundurchlässigkeit (auch für Calcium) zu tun.

Der prinzipielle Unterschied dieses sowie ähnlicher Fälle (Urosepsis, Nieren-Tbc., hydronephrotische Schrumpfniere usw.) gegenüber den Zuständen eigentlicher Nephritis ist der, daß wir es im ersten Falle mit einem mehr oder weniger ausgedehnten Grad von Nierenausschaltung zu tun haben, während es sich im zweiten Falle um eine

von der Niere ausgehende Affektion handelt, die darüber hinaus zu einer Allgemeinerkrankung der Gewebe geführt hat.

Von Bedeutung ist die Frage: Welchen Ursprungs ist nun die beschriebene Calciumverminderung? Wir sind mit der Bearbeitung dieser schwierigen Frage beschäftigt, ohne daß wir hierüber bereits jetzt bindende Aussagen machen möchten. Auch über die Bedeutung einer etwaigen Gewebsacidose im Sinne von *Straub*[1]) und seinen Mitarbeitern oder Alkalose sind die Untersuchungen noch nicht abgeschlossen.

Vom allgemein physio-pathologischen Standpunkt aus möchten wir folgenden Gedankengängen Ausdruck geben: Die Nephritis, namentlich dann, wenn klinische Äußerungen der Niereninsuffizienz zutage treten, *repräsentiert eine Allgemeinerkrankung des Organismus.* Mit der anatomischen Läsion der Niere geht eine physikalisch-chemische Veränderung der Körpergewebe einher. Mit der Ca-Verminderung des Blutes weisen wir nicht speziell eine Funktionsstörung der Niere, als vielmehr eine generelle, den gesamten Gewebekomplex des Körpers betreffende, physikalisch-chemische, und daher funktionelle Alteration nach. So haben wir beispielsweise auch bei cholämischen Zuständen eine stärkere Calciumverminderung im Serum nachweisen können. Damit ist der Unterschied gegenüber den lokalisierten, gewöhnlich als rein funktionell bezeichneten Leiden gegeben. Auch die Neurosis cordis — um ein Beispiel zu nennen — bedeutet eine Störung der Funktion. Hier ist die Störung, d. h. die gestörte Elektrolytbalance, auf die Herzzelle beschränkt. Wir haben niemals bei ihr im Blute Abweichungen des Calciumspiegels nachweisen können. Jede schwere, den Organismus bedrohende, auf organischer Läsion fußende Funktionsstörung (soweit sie nicht rein mechanischen Ursprungs ist), also z. B. Urämie, Cholämie, Diabet. coma usw., ist nach unserer Auffassung dadurch von der harmlosen, meist als rein funktionell bezeichneten unterschieden, daß sich die erstere über das ursprünglich erkrankte Organ hinaus zu einer universellen, sich auf die kolloidchemische Eiweißstruktur des Organismus erstreckende Schädigung erweitert hat.

Es muß hervorgehoben werden, daß eine Herabsetzung des Blutcalciumspiegels außer bei der Niereninsuffizienz noch bei einigen anderen Krankheiten zu finden ist. Wir nennen hier in erster Linie die Tetanie, wo vielfach Werte zwischen 6—7 mg % beobachtet werden konnten, ferner gewisse mit Störungen im Bereiche der vegetativen Nerven einhergehende Zustände sowie fieberhafte Zustände und eine Anzahl endokriner Erkrankungen. Der Grad von Ca-Verminderung, der für die beiden letztgenannten Gruppen in Betracht kommt, ist nach unseren

---

[1]) *H. Straub* und *Meier*, Bioch. Zeitschr. 1921, S. 124; dieselben, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **138**. 1922.

Erfahrungen ein sehr geringer. In der Mehrzahl der Fälle von Basedow sowie bei den meisten vegetativ-stigmatisierten Kranken fanden wir sogar eine normale Calcämie. Wenn einige Autoren auch bei Asthenikern, bei Kranken mit Aortenaneurysmen, bei Hilustuberkulose niedrige Calciumwerte im Blutserum festgestellt haben, so dürfte dies jedenfalls seinen Grund in der völlig unzureichenden Methodik haben, deren sich die Untersucher bedienten.

Der prinzipielle Unterschied der Calciumverminderung des Blutes, wie er bei der Nephritis einerseits und den anderen bereits genannten Zuständen andererseits gefunden wird, scheint uns der zu sein, daß es sich bei der Niereninsuffizienz um wirkliche Calciumverluste, bei den anderen Zuständen jedoch um Calciumverschiebungen handelt. *Billigheimer* hat den Nachweis geführt, daß nach Adrenalindarreichung eine Ca-Verminderung des Blutes auftritt, *Leicher* hat das gleiche nach Thyreoidindarreichung beobachtet. Wenn diese Befunde auch, wie uns eigene Erfahrungen namentlich hinsichtlich des Thyreoidins lehrten, keine konstanten sind, so dürfte doch, wie schon *Billigheimer* vermutet, aus ihnen hervorgehen, daß das Calcium im Augenblick der Reizung der vegetativen Nerven an der Peripherie gebraucht und dorthin abtransportiert wird. (Über den Mechanismus der Hormonwirkung vgl. Arbeit von *H. Zondek* und *Reiter*.)

---

# Über das Wesen der Hormonwirkung.

(Experimentelle und klinische Betrachtungen.)

Von

**H. Zondek** und **T. Reiter.**

Mit 7 Textabbildungen.

In Nr. 29/1923 der Klin. Wochenschr. haben wir kurz über Kaulquappenversuche mit Thyroxin und Thymus berichtet, aus denen sich ergab, daß die Hormone nicht an und für sich, sondern nur im Rahmen einer bestimmten Elektrolytkonstellation ihre spezifische Wirkung zu entfalten vermögen. Was speziell die Hormone der Schilddrüse und des Thymus anbelangt, konnten wir zeigen, daß ihre Wirkung sich durch geeignete Veränderung der K- und Calcium-Konzentration der Nährflüssigkeit verstärken bzw. abschwächen oder aufheben ließ. Wählten wir eine bestimmte, verhältnismäßig starke $CaCl_2$-Konzentration, so ließ sich die Wirkung der genannten Hormone umkehren. Wir gaben der Auffassung Ausdruck, daß der Körper sich einer bestimmten Kationenkonzentration bediene, wenn es darauf ankäme, die Wirkung der Hormone gegenüber ihren etwaigen Antagonisten zu verstärken bzw. abzuschwächen und daß die Elektrolyte mithin als ein feiner Regulationsmechanismus das hormonale Gleichgewicht aufrecht zu erhalten bestimmt wären. Die Aufgabe des vegetativen Nervensystems sehen wir darin, daß es am Angriffsort der Hormone, in der Peripherie (Zellmembran), die für die Hormonwirkung optimale Elektrolytkonstellation schafft.

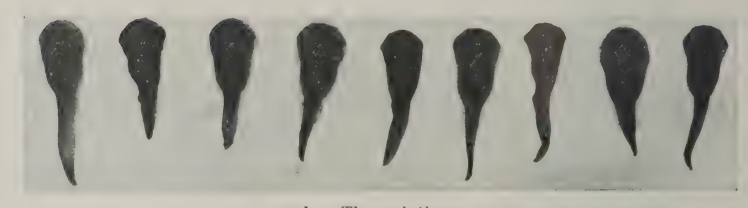
Es dürfte sich empfehlen, an dieser Stelle näher auf die Art unserer Versuche, ihre Ausführungsweise, Resultate sowie auf Fragestellungen einzugehen, die sowohl das Wesen der Hormonwirkung wie die Klinik endokriner Erkrankungen betreffen.

Der Kaulquappenversuch, über welchen Einzelheiten aufzuführen sich an dieser Stelle erübrigt, beruht auf einer Beobachtung *Gudernatschs.* Dieser fand zuerst nach Verfütterung frischer oder getrockneter Schilddrüsensubstanz bei jungen Kaulquappen starke Entwicklungsbeschleunigung und damit einhergehende Wachstumshemmung. Diese Beobachtung wurde dann hauptsächlich von deutschen

Forschern (*Romeis*, *Kahn*, *Abderhalden* u. a.) weiter ausgebaut, wobei auch andere endokrine Drüsenprodukte auf ihre Kaulquappenwirkung erprobt wurden. Die hierbei gewonnenen Resultate sind einander vielfach widersprechend. Als allgemein anerkannt und vielfach bestätigt kann wohl die Beobachtung *Romeis*' gelten, der nach Verfütterung getrockneter Thymussubstanz der Schilddrüsenwirkung entgegengesetzte, d. h. entwicklungshemmende und wachstumsfördernde Wirkungen auftreten sah. So ließen sich durch Schilddrüsenverfütterung Zwergfrösche, durch Thymusgaben Riesenkaulquappen erzeugen.



a = Kontrolltiere.



b = Thyroxintiere.

Abb. 1 (aufgenommen am 6. Versuchstage [nach 48 stünd. Einwirk. von 1 mg Thyroxin]).

Der Kaulquappenversuch hat sich, soweit der Nachweis wirksamer Schilddrüsenprodukte in Frage kommt, als außerordentlich empfindlicher Gradmesser erwiesen. *Romeis* hat vorgeschlagen, ihn als Eichmittel für die aus der Schilddrüse hergestellten Präparate zu nehmen. Dementsprechend hat sich das von *E. C. Kendall* zuerst hergestellte wirksame Reinprodukt der Schilddrüse, das Thyroxin, dessen Herstellung uns ebenfalls gelang (*Reiter*) und in nachstehenden Versuchen verwendet wurde, als ungemein wirksam erwiesen (s. Abb. 1).

Die Tatsache, daß mit dem Thyroxin ein chemisch reines Hormon gegeben ist, veranlaßte uns zur experimentellen Beantwortung folgender Fragestellung: Ist die spezifische Wirkung des Thyroxins, gemessen

an dem empfindlichen Testobjekt des Kaulquappenversuches, qualitativ und quantitativ unabhängig vom *Milieu*, in dem es wirkt, oder ist sie durch geeignete Veränderungen desselben beeinflußbar? Der Besitz des chemisch reinen Hormons bedeutet für die Lösung dieses Problems einen besonderen Vorteil, denn die Frage chemischer Bindungen zwischen Hormon und Kation, die nach unserer Auffassung im Organismus eine wichtige Rolle spielt, läßt sich bei Anwendung getrockneter Drüsensubstanzen, die ein Gemisch ganz verschiedener chemischer Körper darstellen, naturgemäß nicht beantworten.

Da wir vermuteten, daß die spezifische Wirkung aller Hormone nicht eine Funktion des Hormons allein, sondern des Systems Hormon-Elektrolyt ist, veränderten wir den Kationengehalt der Nährflüssigkeit in mannigfacher Weise. Als Repräsentanten der im Organismus bedeutungsvollen und experimentell gut faßbaren Kationen wählten wir das Kalium und Calcium. Von vornherein schien es uns aber wahrscheinlich, daß vielen anderen Faktoren, wie Anionen, $[H^+]$, ebenfalls wichtige Rollen zufielen, was kürzlich bezüglich der Anionen durch *Abelin* auch bewiesen wurde.

Um im einzelnen die Beeinflußbarkeit der Thyroxin- und Thymustrockensubstanzwirkung durch Änderung der K- und $Ca_2$-Konzentration der Nährflüssigkeit (Berliner Leitungswasser) zu veranschaulichen, seien folgende Auszüge aus den Protokollen unserer Versuchsreihen aufgeführt. Es ist zu bemerken, daß $Ca_2$ in Form verschiedener Salze im Leitungswasser in beinahe konstanter Menge vorhanden ist, K hingegen so gut wie vollständig fehlt. Wir benutzten in folgenden Versuchen die 20—25 000 000 fache Verdünnung des Thyroxins, in höheren Konzentrationen läßt es sich in experimentell faßbarem Maße nicht beeinflussen.

*IV. Versuchsprotokoll.*

Beginn 10. IV. 1923. Larven aus einem am 24. III. abgelegten Laich.

Körperlänge am 12. IV:

| | | |
|---|---|---|
| a = Kontrolltiere | 12,3 mm | 15. IV. Erneuter Wasserwechsel. |
| b = Thyroxintiere | 10,8 „ | In c 2 Tiere tot unter Schwel- |
| c = Thyr. + KCl 300 mg | 10,6 „ | lungserscheinungen. |
| d = 300 mg KCl | 11,8 „ | b zeigt Wachstumshemmung. |
| e = Thyr. + 500 mg $CaCl_2$ | 12,3 „ | e zeigt Wachstumssteigerung noch |
| 12. IV. Wasserwechsel. | | deutlicher als am 12. |

17. IV. Wasserwechsel: In b sämtliche Tiere tot, in e ganz deutliche Wachstumssteigerung.

Körperlängen in a = 13,37 mm b = 11,5 mm c = 10 mm
d = 13,45 mm e = 14,2 mm

18. IV. Beendigung des Versuches (s. Abb. 2).

Aus dem Versuch ist ersichtlich, daß die durch Thyroxin verursachte Wachstumshemmung durch K verstärkt, durch $Ca_2$ gehemmt bzw. umgekehrt wird. Noch deutlicher sind die Verhältnisse in

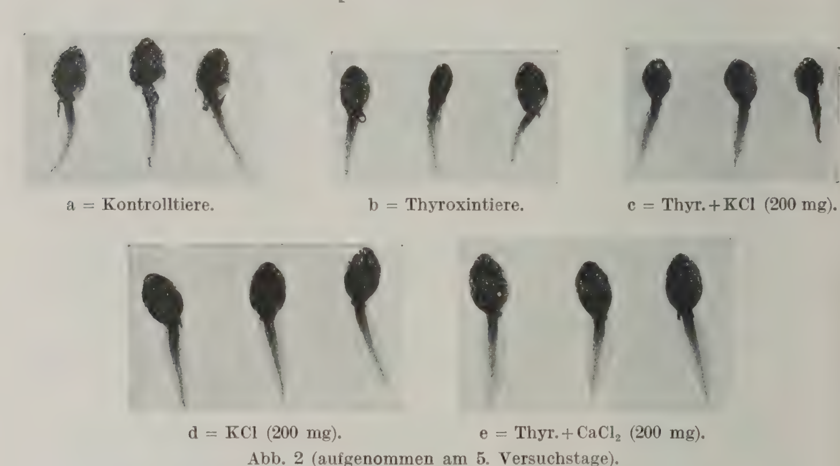
Versuch VI.

Beginn 13. IV.
a = Kontrolltiere
b = Thyroxintiere
c = Thyr. + 100 mg KCl
d = 100 mg KCl
e = Thyr. + 200 mg $CaCl_2$

15. IV. Wasserwechsel und zweite Einwirkung. In b und c deutliche Reduktionserscheinungen, besonders schön am Schwanze; in den Abb. d und e ist nichts von alledem bemerkbar.

16. IV. Wasserwechsel. Abb. a und b lassen fortgesetzte Reduktionserscheinungen erkennen, in Abb. c sind 3 Tiere mit enormen Reduktionshemmungen tot, in d und e keinerlei Reduktionserscheinungen erkennbar.

17. IV. Tiere in Abb. a = 13,7 mm lang, in b = 12,5 mm, c = 11 mm, d = 13,6 mm, e = 14,7 mm.



a = Kontrolltiere. b = Thyroxintiere. c = Thyr. + KCl (200 mg).

d = KCl (200 mg). e = Thyr. + $CaCl_2$ (200 mg).

Abb. 2 (aufgenommen am 5. Versuchstage).

Zur Beantwortung der Frage, welcher Art die Wirkungen von K und $Ca_2$ in erhöhter Konzentration sind, sei folgender Versuch angeführt:

*V. Versuchsprotokoll.*

r enthält = 500 mg KCl, s = 700 mg KCl, t = 1000 KCl, u = 2000 mg KCl.

Die Tiere in u sind nach 1 Stunde tot, in t nach 3 Stunden, in r und s der Konzentration entsprechend am nächsten Tag. Bei sämtlichen Tieren Zuckungen und andere Vergiftungserscheinungen.

K verursacht in den oben angegebenen Konzentrationen bei den Thyroxinversuchen keinerlei Erscheinungen. In höheren Konzentrationen übt es auf die Tiere schwere Giftwirkungen aus. Dasselbe gilt für das $Ca_2$.

Zur Feststellung der Art und Weise des Zusammenwirkens beider Kationen mit Thyroxin wurde folgender Versuch ausgeführt:

Versuch XI (s. Abb. 3).

19. IV. a = Kontrolltier (16,74), b = Thyr. + 100 mg KCl + 200 mg $CaCl_2$ (16,7), c = Thyr. + 100 mg KCl + 300 mg $CaCl_2$ (16,65), d = Thyr. + 100 mg KCl + 400 mg $CaCl_2$ (16,8).

20. IV. Wasserwechsel und zweite Einwirkung der gleichen Mengen.
23. IV. Wasserwechsel und dritte Einwirkung.
25. IV. und 27. IV. Wasserwechsel.
29. IV., 1. V., 3. V. Tiere in a = 23,5 mm lang, in b = 21,4 mm lang,
in c = 22,6 mm lang, in d = 25,15 mm lang.
5. V., 7. V., 8. V. Wasserwechsel.
Tiere in Abb. a = 25,23 mm lang, in b = 22,24 mm lang,
c = 25,5 mm lang, in d = 27,85 mm lang.



a = Kontrolltiere.



b = Thyr. + 100 mg KCl + 400 mg $CaCl_2$.



c = Thyr. + 100 mg KCl + 300 mg $CaCl_2$.



d = Thyr. + 100 mg KCl + 400 mg $CaCl_2$.

Abb. 3 (aufgenommen am 19. Versuchstage).

Während der Versuch VI zeigt, daß 200 mg $CaCl_2$ genügen, um den Thyroxineinfluß aufzuheben, läßt der vorstehende Versuch erkennen, daß, wenn die Thyroxinwirkung durch Zugabe von 100 mg KCl verstärkt ist, durch 200 mg $CaCl_2$ jener nur abgeschwächt, erst durch 300 mg $CaCl_2$ aufgehoben, durch 400 mg umgekehrt werden kann.

Zur Entscheidung der Frage, ob diese Befunde nur für die Schilddrüse Geltung hätten oder auch für andere Drüsen Anwendung finden, wurden Versuche derselben Art mit Thymustrockensubstanz ausgeführt.

Zunächst sei, um die Thyroxin-, $Ca_2$- und Thymuswirkung miteinander zu vergleichen, folgender Versuch mitgeteilt:

*XIV. Versuchsprotokoll* (s. Abb. 4).

3. V. x = Kontrolltiere, y = Thymustiere, z = Thyr. + $CaCl_2$-Tiere.
5. V. Wasserwechsel und zweite Einwirkung. In Schale y und z bereits deutliche Wachstumssteigerung.

7. V. Wasserwechsel. Die Wachstumssteigerung, dunkle Pigmentierung ist in z viel stärker als in y ausgesprochen.

9. V. Tiere in x = 26,76 mm lang, in y = 30,54 in z = 31,5 mm lang.

Thymus und Thyroxincalcium wirken im gleichen Sinne wachstumsfördernd auf Kaulquappen, doch ist die Wirkung des letzteren stärker.




a = Kontrolltiere (Durchschnittslänge = 26,76 mm). b = Thymustiere (Durchschnittslänge = 30,54 mm). c = Thyr. + $CaCl_2$ (Durchschnittslänge = 31,5 mm).
Abb. 4 (aufgenommen am 6. Versuchstage).

*XVI. Versuchsprotokoll* (s. Abb. 5).

13. V. I = Kontrolltiere II = Tiere, deren Nährflüssigkeit 0,1 g Thymustrockensubstanz zugesetzt ist, III = Thymustrockensubstanz + 200 mg KCl, IV = Thymustrockensubstanz + 500 mg $CaCl_2$.

15. V. Wasserwechsel und zweite Einwirkung der gleichen Menge. In III sind die Tiere dunkler pigmentiert, dicker und größer.

17. V. Wasserwechsel. In II kaum merkliche Wachstumssteigerung, in III ganz ausgesprochene; in IV sind die Tiere noch etwas kleiner als die Kontrollen.

19. V. Wasserwechsel und dritte Einwirkung.

21. V. Wasserwechsel und vierte Einwirkung.

23. V. Die Wachstumssteigerung in II und III ganz ausgesprochen. In IV deutliche Wachstumshemmung.

25. V., 28. V. Wirkung ist ganz ausgesprochen.

30. V. Tiere in I = 25,8 mm lang, in II = 28,5, III = 29,8, IV = 21 mm lang.

Der Versuch zeigt, daß sich auch bei der Thymustrockensubstanz wie beim Thyroxin durch Erhöhung der Konzentration des der Nährlösung hinzugefügten K eine Steigerung, durch Vermehrung der Zufuhr von $Ca_2$ hingegen eine Hemmung bzw. Umkehr der Wirkung erzielen läßt.



a) Kontrolltiere (Durchschnittslänge = 25,3mm).



b) Thymustiere = 0,1 g feinpulverisierter Trockensubstanz in 300 ccm Nährflüssigkeit (Durchschnittslänge = 28 mm).



c) 0,1 g Thymus + 200 mg KCl (Durchschnittslänge = 29,2 mm).



d) 0,1 g Thymus + 500 mg $CaCl_2$ (Durchschnittslänge = 22,6 mm).

Abb. 5 (aufgenommen am 17. Versuchstage).

Die Tatsache, daß die Hormonwirkung durch bestimmte Elektrolytkombinationen im Experiment jeweilig modifiziert werden kann, dürfte auch für die menschliche Pathologie von Bedeutung sein und die Art und Weise des Zusammenwirkens der Hormone im menschlichen und tierischen Organismus in neuem Lichte erscheinen lassen. Es ist durch zahlreiche experimentelle und klinische Tatsachen festgestellt, daß zwischen den einzelnen Gruppen des hormonalen Systems unter physiologischen Bedingungen ein dauernder Gleichgewichtszustand besteht. Es ist nicht anzunehmen, daß der Sekretionsgrad der hormonalen Drüsen quantitativ gerade so abgestimmt sei, wie es zur dauernden Aufrechterhaltung des Gleichgewichtszustandes innerhalb des Systems notwendig ist. Wir nehmen vielmehr an, daß der Organismus sich der Elektrolyte bedient, um die verschiedenen Hormone nach dem jeweiligen Bedarf zu regulieren.

Nach unserer Auffassung stellt sich der Vorgang der Hormonwirkung im einzelnen folgendermaßen dar: Wir nehmen an, daß jedes einer bestimmten Hormondrüse zugeordnete Organ eine gewisse Menge der betreffenden hormonalen Substanz enthält, daß also z. B. die Herzzelle Träger einer bestimmten Thyroxinmenge ist. Es ist uns wahrscheinlich, daß der Grad der Wirkung dieser Thyroxinmenge bestimmt ist durch die jeweilige Kationenkonzentration, die ihrerseits wie *F. Kraus* und *S. G. Zondek* wahrscheinlich machten, dem Einfluß vegetativer Nerven untersteht. *In diesem Sinne bilden vegetativer Nerv, Elektrolytenkonzentration am Erfolgsorgan und Hormon eine biologische Einheit.*

In der Frage der Abhängigkeit der einzelnen Hormondrüsen voneinander hatte man bislang kaum irgendwelche Vorstellungen. Es war zwar durch die klinische Erfahrung sichergestellt, daß bei Erkrankung einer Drüse eine oder mehrere andere miterkrankten (s. *Falta*-sches Dreieck), daß z. B. die Erkrankung der Hypophyse oder Schilddrüse Funktionsanomalien im Bereiche der Keimdrüsen zur Folge hätten. Über die Art dieser Zusammengehörigkeit hatte man jedoch nur sehr grobe und experimentell kaum fundierte Anschauungen. Unsere Auffassung, wie sie sich als Konsequenz unserer experimentellen Ergebnisse darstellt, ist folgende: Die Hormondrüsen bilden eine durch den gleichen Regulationsmechanismus verbundene biologische Einheit. Wenn die eine Drüse in den Zustand der Über- oder Unterfunktion gerät, so tritt sogleich von seiten des Organismus das Bestreben hervor, dieser Anomalie durch entsprechende Umstellung der Elektrolytkonzentration am Erfolgsorgan des betreffenden Hormons zu begegnen. Dieses so veränderte Milieu ist nunmehr ein für andere Hormone unphysiologisches geworden, und so ist es naheliegend, daß das in normalen Mengen produzierte an und für sich normale Hormon anderer Drüsen eine abnorme Wirksamkeit entfalten und krankhafte Erscheinungen hervorrufen muß.

Unsere Vorstellung von der überragenden Bedeutung der Peripherie und ihrer physikalisch-chemischen Einstellung für die Wirksamkeit der Hormone dürfte auch geeignet sein, Licht auf die Entstehung *regionär begrenzter endokriner Phänomene* zu werfen (Teilakromegalie, partielle Fettsucht u. a.). In diesen Fällen ist es in der Regel nicht möglich, an irgendeiner Hormondrüse krankhafte Veränderungen nachzuweisen, oder auch nur einen abnormen Sekretionsgrad vorauszusetzen, der für das pathologische Geschehen verantwortlich zu machen wäre. Hier ist es nach unserer Auffassung *eine in der Peripherie spielende abnorme Elektrolytkonstellation,* welche die Bedingungen für einen abnormen Wirkungsgrad eines an und für sich normalen Hormons schafft und so zu krankhaften Erscheinungen führt. So erklärt sich übrigens

auch die Genese zahlreicher Abortivformen vieler endokriner Krankheitsbilder. Wenn z. B. die Schilddrüse den Organismus mit einem Übermaß ihrer spezifischen Produkte überschüttet, so müßte es eigentlich an allen Stellen, an denen das Hormon wirksam ist, gleichmäßig pathologische Erscheinungen hervorrufen. Daß dies nicht immer der Fall ist, liegt nach unserer Auffassung daran, daß im einen oder anderen Falle dies oder jenes Organ mehr oder weniger in der Lage ist, die Überschwemmung durch entsprechende Elektrolytänderungen auszugleichen (vergl. die Aufhebung der Thyroxinwirkung durch Calcium. Abb. 3 und 4).

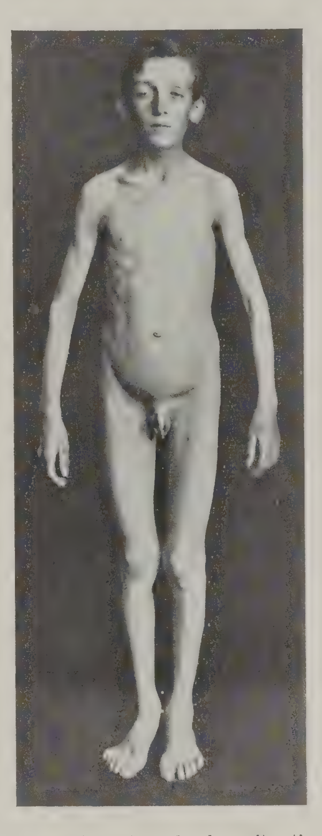


Abb. 6. 15jähriger Kranker mit ostitischem Prozeß an der Sella turcica (Dystrophia kachectogenitalis).

Wenn die Resultate unserer Untersuchungen zu Recht bestehen, so darf es nicht wundernehmen, daß ein und das gleiche hormonale Produkt je nach der physikalisch-chemischen Einstellung des Erfolgsorganes zu entgegengesetzten klinischen Erscheinungen führen kann. So erklärt sich vermutlich unter anderem die Tatsache, daß von der Hypophyse ausgehende Prozesse einmal zur Fettsucht, ein anderes Mal zur Kachexie führen. Dies kann wohl mit der Verschiedenartigkeit der Veränderungen an der Hypophyse zusammenhängen, aber auch die Folge der in einem oder anderen Fall verschiedenen Elektrolytkonstellation sein, der das Hypophysenhormon am Erfolgsorgan (in diesem Falle am cerebralen Stoffwechselzentrum) begegnet. Unter diesem Gesichtspunkt möchten wir folgende Krankengeschichten kurz mitteilen:

*Fall I.* Fritz W. (Abb. 6), 15 Jahre, stammt aus gesunder Familie, war stets gesund, blieb in der Entwicklung seit jeher zurück. Sah stets blaß und schwächlich aus. Objektiv: Pat. ist im Wachstum zurückgeblieben, hat ein hypoplastisches Genitale, völliges Fehlen der Genital- und Achselhöhlenbehaarung, Gesicht älter aussehend als dem Lebensalter entspricht, ist im ganzen hochgradig abgemagert. Körpergewicht = 36 kg. Herz schmal, hypoplastisch, Tropfenherz. Blutdruck = 45/95 mm Hg. Lunge o. B. Reflexe o. B. Mageninhalt: Freie HCl 5, Gesamtacidität 25. Augenhintergrund o. B., jedoch besteht leichte beiderseitige Ptosis und beiderseitige Ophthalmoplegia interna. Im Blute: NaCl = 0,59%, Blutzucker = 0,075%, Reststickstoff = 39,2 mg in 100 ccm Blut. Blutbild: Hämoglobin 65%, Erythrocyten 4100000, Leukocyten 12000. Wassermann neg. $O_2$-Verbrauch = 175 ccm

pro Minute. An der Sella turcica sieht man eine beträchtliche Verdickung der Rückwand. Offenbar liegt ein schwerer ostitischer Prozeß (Lues?) vor, der die Hypophyse mehr oder weniger komprimiert. Danach dürfte es sich um einen hypophysär bedingten Infantilismus handeln. Richtiger wäre, solche Krankheitsbilder als Gegenstück zur Dystrophia adiposogenitalis aufzufassen, indem der von der Hypophyse ausgehende Prozeß, hier zwar zu Zwergwuchs und Genitaldystrophie, nicht aber zu Fettsucht, sondern im Gegenteil zu hochgradiger Abmagerung, ja sogar Kachexie führt (Dystrophia kachectogenitalis nach *H. Zondek* und *T. Reiter*).

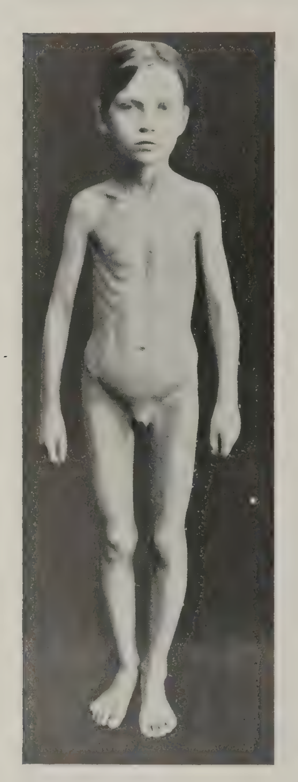


Abb. 7. 16jährige Kranke mit Hypophysistumor (Dystrophia cachectogenitalis).

Als weiteres Beispiel geben wir das Bild einer 16jährigen Pat. wieder (Abb. 7), die bis vor wenigen Monaten gesund war, ohne jemals menstruiert gewesen zu sein. In den letzten Monaten traten allmählich heftige Kopfschmerzen, Neigung zum Erbrechen und hochgradige Abmagerung auf (z. Z. beträgt das Körpergewicht 26 kg). Als Ursache der Krankheit konnte mit Sicherheit ein Hypophysentumor nachgewiesen werden (stark erweiterte Sella turcica mit Zurückbiegung des Proc. clin. post., beginnende Stauungspapille, Polyurie mit starker Verminderung der Konzentrationsfähigkeit, Polydipsie, gesteigerter Hirndruck). WaR. im Blute und Liquor negativ.

Wenn wir uns auf Grund der bisher ausgeführten Erwägungen zuletzt über die Genese der endokrinen Krankheit schlechthin Vorstellungen machen wollen, so müssen wir sagen: Die Krankheit kann zunächst Folge einer anatomischen oder funktionellen Schädigung einer Hormondrüse sein, neben dieser bisher als einzig angenommenen Entstehungsmöglichkeit müssen wir jedoch eine zweite gelten lassen: Die Krankheit kann nach unserer Auffassung auch einer Störung im Bereiche des hormonalen Regulationssystems, das wie oben auseinandergesetzt wurde, von den vegetativen Hirnzentren über den vegetativen Nerven bis zum Zellelektrolyten reicht, ihre Entstehung verdanken. Es ist für den Erfolg gleichgültig, ob beispielsweise *ein anatomischer Prozeß* das Nebennierenmark in seiner Funktion beeinträchtigt oder ob diese Beeinträchtigung dadurch vor sich geht, daß das an und für sich normale Nebennierenprodukt durch eine *abnorme Einstellung des Regulationsmechanismus* in seiner Wirksamkeit gehemmt ist. So erhalten vielleicht die Fälle von Morb. Addisonii ohne nachweisliche Veränderung der Nebennieren und ähnliche anatomisch nicht eindeutig zu erklärende endokrine Krankheitsbilder eine genetische Unterlage.

# Zur Frage der spezifisch-dynamischen Wirkung der Nahrungszufuhr bei endokrinen Erkrankungen.

Von

**Hermann Bernhardt.**

Bei der Untersuchung und Beurteilung endokriner Erkrankungen spielt der Gasstoffwechsel von jeher eine große Rolle. Als wichtigste Größe gilt der Sauerstoffverbrauch des nüchternen Patienten bei völliger Ruhe (Grundumsatz). Die Methode des Gasstoffwechsels hat das Wesen mancher endokrinen Störung in interessanter Weise klären helfen. Ich erinnere nur an das Myxödem, bei dem, wie *Magnus-Levy* schon 1896 nachwies und seitdem immer wieder bestätigt worden ist, eine Herabsetzung des Grundumsatzes besteht, die heute wohl das führende Symptom dieser Erkrankung darstellt. Denn die Störung der Energiebilanz erklärt ungezwungen einen großen Teil der Krankheitserscheinungen. Nach solchen Ergebnissen suchte man besonders auch die Fälle von endokriner Fettsucht durch die Untersuchung des Gasstoffwechsels und Feststellung des Grundumsatzes zu erklären. Dabei ergab sich aber, daß die wohl allgemein erwartete Herabsetzung des Ruhestoffwechsels keineswegs in allen Fällen bestand. Durch eine Reihe von Arbeiten, von denen ich besonders die Untersuchungen von *A. Loewy* und *H. Zondek* über endokrine Fettsucht anführe, ist heute klargelegt, daß die hypophysäre Form der endokrinen Fettsucht in der Regel keine Herabsetzung des Ruhestoffwechsels zeigt. Im Gegenteil, diese Patienten hatten meist einen Sauerstoffverbrauch, der an der oberen Grenze des Normalen lag. So ist es zur Zeit unmöglich, diese Fälle von pathologischer Fettsucht allein aus einer Störung der Energiebilanz zu erklären. Auf eine wenigstens teilweise Erklärungsmöglichkeit hat nun *R. Plaut* vor einiger Zeit in ihrer Arbeit über „Gaswechseluntersuchungen bei Fettsucht und Hypophysiserkrankungen" hingewiesen. An einer größeren Reihe normaler und pathologischer Fälle hat sie nach Feststellung des Grundumsatzes die Steigerung des Stoffwechsels nach

Nahrungszufuhr, die sog. spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrung bestimmt und ist dabei zu interessanten Ergebnissen gekommen. Unter 2 Bedingungen findet sie bei normalem Grundumsatz die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrung herabgesetzt:

1. bei chronischer Unterernährung;

2. bei bestimmten Arten von Fettsucht, und zwar bei der konstitutionellen Fettsucht, außerdem bei allen Erkrankungen der Hypophyse, besonders bei dem Symptomenkomplex der Dystrophia adiposogenitalis.

Sie schließt an diese Ergebnisse die Annahme an, daß die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrungsstoffe an die Funktion der Hypophyse gebunden ist und hält auch bei der konstitutionellen Fettsucht eine Störung der Hypophyse als auslösendes Moment für sehr wahrscheinlich.

Weiterhin will sie die Ergbnisse dazu verwerten, die thyreogene Fettsucht von der konstitutionellen und hypophysären zu scheiden, denn bei Funktionsstörungen der Schilddrüse ist der Grundumsatz herabgesetzt, die spezifisch-dynamische Wirkung jedoch normal, während bei Erkrankungen der Hypophyse — wenn man von der hypophysären Kachexie und verwandten Zuständen absieht — der Grundumsatz normal hoch liegt, dagegen die spezifisch-dynamische Wirkung herabgesetzt ist.

Angeregt durch diese Untersuchungen habe ich das Material unserer Klinik benutzt, um in ähnlicher Weise wie *R. Plaut* die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrung zu verfolgen. Ich berichte hier mit Einschluß von 10 Normalpersonen über 48 Patienten. Die Untersuchungen wurden am *Zuntz-Geppert*schen Apparat ausgeführt. Die Patienten kamen morgens nüchtern ins Stoffwechselzimmer. Sie waren stets schon wenigstens zweimal untersucht worden, so daß sie mit der Methode vertraut waren und wirklich völlige Ruhe beobachteten. Bei der ersten Untersuchung ist das nur sehr selten zu erreichen, ein Punkt, der sicher berücksichtigt werden muß. Erst nachdem sie auf dem Ruhebett mindestens $^3/_4$ Stunden ruhig gelegen hatten, wurde der Grundumsatz, meist in 2 Ableitungen, bestimmt. Dann bekamen sie eine Mahlzeit von immer gleicher Zusammensetzung (100 g Fleisch in 200 ccm Bouillon, 30 g Fett, 100 g Brot und 3 g Kochsalz). In Abständen von $^1/_2$ Stunde, 1 Stunde, $1^1/_2$ Stunde und 2 Stunden wurde dann die Stoffwechseluntersuchung wiederholt. Dabei wurde grundsätzlich von der Mitte der ,,Essenszeit" als Ausgangspunkt gerechnet, für die Stoffwechseluntersuchungen galt die Mitte der ,,Einleitungszeit" als maßgebend. Bei einiger Übung kann man die oben angegebenen Zeitabstände leicht genau einhalten.

In zahlreichen Untersuchungen an normalen, kräftigen Personen

unter 60 Jahren*) wurde festgestellt, daß die durch die Mahlzeit bedingte Erhöhung des Sauerstoffverbrauches stets mehr als 20% des Grundumsatzes ausmachte (21,0—37,0%) und daß die größte Steigerung etwa 50—75 Minuten nach der Mahlzeit vorhanden ist. Die Untersuchungen an normalen Personen benutzte ich auch dazu, die einzelnen Komponenten der Mahlzeit in ihrer Wirkung getrennt zu untersuchen. Dabei ergab sich, wie nach den zahlreichen Voruntersuchern, besonders *Rolly*, zu erwarten war, daß dem Fleische und der Bouillon allein fast die gleiche, nur etwas schneller abfallende Wirkung zukommt wie der ganzen Mahlzeit.

Bei Gelegenheit dieser Untersuchungen habe ich auch Leerversuche angestellt, d. h. die nüchternen, *schon mit der Methode vertrauten* Pat. 2—3 mal im Abstand von 40—50 Min. untersucht, um die an sich gegebenen Schwankungen kennenzulernen. Dabei wurde während der ganzen Zeit völlige Ruhe beobachtet; viele Pat. schliefen in der Zwischenzeit, das Mundstück wurde zeitweise entfernt, doch stets 12—15 Min. vor dem Einleiten der Exspirationsluft in den Analysenapparat den Pat. wieder eingelegt. Es ergab sich fast stets gutes Übereinstimmen der Werte (bis zu 5 ccm $O_2$-Verbrauch-Schwankung); meist lag eine geringe Tendenz zum Steigen vor. Wenn es zu größeren Schwankungen kam, gelang es mir bis auf seltene Ausnahmen, den Grund zu finden. Ich möchte da besonders den Urindrang anführen, der die stundenlang liegenden Pat. öfter ankommt, den sie aber nicht angeben, der aber ihre Ruhe völlig unmöglich macht (krampfhafte Muskelanspannung). In einem Falle sah ich bei starkem Urindrang eine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs um fast 10%. Es ist dies eine von den vielen Kleinigkeiten, auf die man bei jedem Gasstoffwechselversuch achten muß.

Die Werte für die spezifisch-dynamische Wirkung, die ich bei Basedowkranken erhielt, fielen fast ganz ins Gebiet des Normalen, nur zwei Patienten, die sich in ziemlich reduziertem Ernährungszustand befanden, zeigten etwas niedrigere Werte.

Was ergab sich nun bei den Hypophysenerkrankungen und beim Myxödem? Durch Prof. *H. Zondek*, standen mir einige ganz einwandfreie, schon jahrelang beobachtete Fälle von Myxödem zur Verfügung. Die Untersuchungsergebnisse waren eindeutig. Der Grundumsatz war wesentlich herabgesetzt, und die spezifisch-dynamische Wirkung der Mahlzeit zeigte sich ebenfalls stets erniedrigt. Ich konnte hier die Befunde von *R. Plaut* nicht bestätigen.

Im Gegensatz zum Myxödem boten die Fälle von Hypophysenerkrankungen (Dystrophia adiposogenitalis usw.) einen normalen Grundumsatz. Die spezifisch-dynamische Wirkung war größtenteils gering. Außer Patienten mit ausgeprägter Dystrophia adiposogenitalis standen mir mehrere Fälle zur Verfügung, die in ihrer Symptomatologie

---

*) Bei älteren gesunden Personen findet man öfter eine niedrige spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrung.

Tabelle.

| Nr. | Name | Alter Jahre | Größe cm | Gewicht kg | Diagnose | Grundumsatz ccm $O_2$ | Spez.-dynam. Wirkung 1 Std. nach der Mahlzeit | Absinken: normal? beschleunigt? verzögert? | Ist die Hypopl funktion kli nachweisba stört? |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Frl. S. | 18 | 168 | 60 | Oesophagospasmus | 225,0 | 36,0 % | normal | nein |
| 2 | Frl. M. | 20 | 150 | 49,7 | Nephrosis luica | 144,1 | 25,2 % | normal | nein |
| 3 | Frau H. | 61 | 163 | 58,4 | Arthritis chron. | 177,9 | 18,75% | normal | nein |
| 4 | Frl. P. | 19 | 159 | 52 | Morbus Basedowii | 266,0 | 29,5 % | normal | nein |
| 5 | Frau S. | 52 | 163,5 | 69,6 | Morbus Basedowii | 293,6 | 22,0 % | normal | nein |
| 6 | Herr B. | 22 | 169,5 | 50,6 | Morbus Basedowii | 362,5 | 19,6 % | beschleun. | nein |
| 7 | Frau G. | 43 | 167 | 55,5 | Morbus Basedowii | 300,2 | 16,6 % | normal | es besteht b eine partie Akromega |
| 8 | Herr B. | ca. 60 | 172 | 78,5 | Myxödem | 191,0 | 9,0 % | verzögert | nein |
| 9 | Herr A. | 62 | 172,5 | 73,0 | Myxödem | 163,0 | 9,4 % | normal | nein |
| | Derselbe nach einer Thyreoidinkur | | | 71,5 | | 185,0 | 15,4 % | normal | |
| 10 | Frl. D. | 25 | 160 | 52,2 | Myxödem | 169,5 | 15,9 % | normal | nein |
| | Dieselbe nach einer Thyreoidinkur | | | 49,7 | | 185,4 | 26 % | normal | |
| 11 | Frau G. | 40 | 161 | 63,3 | Myxödem | 148,8 | 13,1 % | normal | nein |
| 12 | Frl. J. | 21 | 159 | 60,6 | Myxödem | 171,6 | 18,3 % | normal | nein |
| 13 | Frl. Sch. | 26 | 149 | 88,6 | Adipositas bei pluriglandulärer Insuffizienz mit Vorherrschen des Hypothyreoidismus | 197,2 | 16,3 % | normal | ? |
| 14 | Frl. B. | 13 | 142 | 53,6 | Dystrophia adiposogenitalis | 216,0 | 9,9 % | verzögert | ja |
| 15 | Frl. B. | 14 | 153 | 59,3 | Dystrophia adiposogenitalis | 236,1 | 8,6 % | normal | ja |
| 16 | Frl. B. | 16 | 132 | 17,7 | Dystrophia kachectogenitalis | 106,25 | 16,3 % | normal | ja |
| 17 | Herr W. | 15 | 154,5 | 33,7 | Dystrophia kachectogenitalis | 187,2 | 14,1 % | normal | ja |
| 18 | Frl. Lü. | 18 | 167,0 | 83,4 | hypophysäre Fettsucht | 224,3 | 29,6%*) | normal | ja |
| 19 | Frl. Sch. | 16 | 141 | 31,6 | Nephrosis luica Infantilismus | 141,7 | 6,0 % | normal | ja |
| 20 | Frl. M. | 63 | 134,5 | 40,3 | Hypogenitalismus Imbezillität | 147,2 | 12,0 % | normal | ? |
| 21 | Frl. Sch. | 22 | 159,0 | 86,4 | ovarielle Fettsucht | 249,3 | 17,2 % | normal | nein |
| 22 | Frl. M. | 40 | 157,0 | 37,6 | Morbus Addisonii | 142,8 | 8,7 % | normal | nein |
| 23 | Frl. V. | 16 | 154,5 | 58,1 | konstitutionelle Fettsucht | 181,7 | 17,8 % | normal | nein |
| 24 | Herr K. | 29 | 158,0 | 41,0 | pluriglanduläre Insuffizienz mit besonderer Beteiligung der Hypophyse | 150,4 | 16,66% | normal | ja |
| 25 | Frau F. | 43 | 161 | 99,6 | ovarielle Fettsucht | 217,3 | 23,26% | normal | nein |

*) Pat. L. ist seit Jahren Vegetarianer.

diesen weitgehend glichen, nur daß hier an Stelle der Adipositas starke Kachexie vorlag. Von dem Gedanken ausgehend, daß hier wohl die gleichen cerebralen Stoffwechselzentren gestört sind und nur in qualitativer Beziehung ein Unterschied vorliegt, (vielleicht spielen auch periphere Einflüsse mit) hat *H. Zondek* diese Fälle unter dem Namen der Dystrophia kachectogenitalis zusammengefaßt. Außerdem untersuchte ich einige Fälle von Adipositas und Infantilismus, bei denen die klinische Untersuchung eine vorherrschende Beteiligung der Hypophyse ergab.

Bei der Durchprüfung der übrigen endokrinen Störungen zeigte sich, daß auch der Morbus Addisonii durch das Zusammentreffen von herabgesetztem Grundumsatz und geringer spezifisch-dynamischer Wirkung der Nahrung ausgezeichnet ist. In der gleichen Linie lagen einige Fälle von pluriglandulärer Insuffizienz, wobei allerdings hinzugefügt werden muß, daß hier zum Teil die Störung der Hypophyse im Vordergrund stand.

Anbei gebe ich in einer Tabelle (s. S. 152) eine kurze Übersicht meiner Untersuchungen (Auszug).

Meine Untersuchungen sprechen in ihrer Gesamtheit nicht dagegen, daß die Hypophyse Beziehungen zur spezifisch-dynamischen Wirkung der Nahrung hat. Es zeigte sich aber, daß andere endokrine Drüsen, so die Nebenniere und die Schilddrüse, ebenfalls von Einfluß sind. Es ist ja möglich, daß auch in diesen Fällen eine klinisch allerdings nicht nachweisbare Störung der Hypophyse im Spiele ist; doch diese Erwägung kann nicht mitsprechen, wenn man über die praktische Verwertbarkeit der spezifisch-dynamischen Wirkung verhandelt. Und da muß betont werden, daß die niedrige spezifisch-dynamische Wirkung allein keineswegs als Unterscheidungsmerkmal zwischen thyrogenen und hypophysären Fällen dienen kann, wie es *R. Plaut* aus ihren Versuchen ableiten zu können glaubte. Bestätigen konnte auch ich die Unterschiede im Grundumsatz: die Myxödemfälle zeigen die stark herabgesetzten Werte, die hypophysären dagegen Werte, die völlig ins Bereich des Normalen fallen. Wichtig ist noch, festzustellen, daß sich nach Thyreoidin bei den Myxödempatienten sowohl der Grundumsatz als auch die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrung hob.

---

**Literatur.**

[1]) *Plaut, R.*, Gaswechseluntersuchungen bei Fettsucht und Hypophysiserkrankungen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **139**, Heft 5/6. — [2]) *Plaut, R.*, Gaswechseluntersuchungen bei Fettsucht. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **142**, Heft 5/6. — [3]) *Rolly*, Zum Stoffwechsel bei der Fettsucht. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 31 32. — [4]) *Magnus-Levy, A.*, Über Myxödem. Zeitschr. f. klin. Med. **52**. — [5]) *Loewy, A.* und *H. Zondek*, Über endokrine Fettsucht. Zeitschr. f. klin. Med. **95**. — [6]) *Rabe, F.*, Der Einfluß des Eiweißhungers auf den Gaswechsel. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 40.

(Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik zu Berlin.)

# Ergebnisse und Probleme der Zellatmungsforschung in ihrer Beziehung zur Medizin.

Von

**Dr. K. Grassheim.**

Während der chemische Abbau energieliefernder Stoffe im Organismus und die damit verbundenen Oxydationsprozesse schon längst in ihrer Bedeutung für die Medizin erkannt worden sind und dementsprechend eine ausführliche Bearbeitung gefunden haben, wendet sich das Interesse der Medizin erst in allerletzter Zeit Vorgängen zu, die in der einzelnen Zelle eine analoge Rolle spielen, und deren Kenntnis für die Erklärung intermediärer Stoffwechselvörgänge in physiologischer und pathologischer Hinsicht von größter Wichtigkeit ist. Wenn wir erst jetzt beginnen, die Forschungsergebnisse der „Zellatmung" — und dieser haben wir den Hauptanteil an dem Geschehen der ebengenannten Vorgänge in der Zelle zuzuschreiben — in die Praxis zu übernehmen und sie zu verwerten, so ist der Grund wohl hauptsächlich darin zu suchen, daß wir hiermit in Gebiete geführt werden, welche in ihren experimentellen Methoden dem eigentlichen Arbeitsgebiet des Mediziners ferner liegen. Denn die ganze Frage der Zellatmung ist nur unter Würdigung der physikalischen und physiko-chemischen Verhältnisse in der Zelle selbst und ihrer Umgebung möglich. So ist denn zunächst die Erforschung der Zellatmung den exakten Wissenschaften: Physik, Mathemathik und schließlich auch der reinen Biologie vorbehalten gewesen. Diese Tatsache bedeutet für die weitere Entwicklung aber keineswegs einen Nachteil. Im Gegenteil: Durch das Bestreben, die theoretischen Grundlagen der Zellatmung sicher zu stellen, ist ein festgefügtes Fundament geschaffen, auf dessen Basis weitere Probleme ihre Lösung finden können, vor allen Dingen aber sind so Arbeitsmethoden gebildet worden, die es nunmehr gestatten, auch praktischen Fragen, wie sie die Medizin und ihr verwandte Wissenschaften stellen, näher zu treten.

Überblicken wir kurz in großen Zügen die historische Entwicklung der Zellatmungsforschung, so lassen sich ohne allzuviel Willkür drei

Phasen unterscheiden, in deren Entwicklung wir noch zum Teil begriffen sind. Der erste Abschnitt knüpft sich an den Namen *Paul Ehrlichs*. In seiner Monographie: Über das Sauerstoffbedürfnis des Organismus hat *Ehrlich*[1]) eigentlich schon fast alle Probleme aufgerollt, die uns auch heute noch beschäftigen. Es ist bezeichnend, daß er bereits in dieser Arbeit, die als völlig alleinstehend für die damalige Epoche das Thema von einem umfassenden Standpunkt aus behandelte, die Bedeutung der Sauerstoffatmung und ihren Zusammenhang mit der Reduktion von Farbstoffen in der Zelle klar erkannt hat. Einen zweiten, und bisher wohl den wichtigten Abschnitt stellen die Arbeiten *Warburgs* dar. Durch sie haben wir die physikalischen und physiko-chemischen Bedingungen kennengelernt, unter denen die Sauerstoffatmung in der Zelle vor sich geht, und haben wichtige Aufschlüsse über die Art und das Wesen ihrer Beeinflussung gewonnen; nicht zuletzt dadurch, daß es ihm gelang im Modellversuch an Kohle den Atmungsvorgängen gleichende Erscheinungen hervorzurufen und sie Schritt für Schritt zu analysieren. Und schließlich eröffnen drittens die Arbeiten *Lipschitz'* eine neue Perspektive. Untersuchungen *Wielands*[2]) haben für das allgemeine Geschehen biologischer Oxydationsvorgänge die Möglichkeit ergeben, daß bei ihnen im wesentlichen nicht „echte" Oxydationen — unter solchen versteht er Vorgänge unter Anlagerung von Sauerstoff —, sondern Dehydrierungsvorgänge die Hauptrolle spielen. Für diese Theorie nun scheinen die Untersuchungen *Lipschitz* eine wichtige Stütze zu bilden, denn er konnte an atmenden und gährenden Zellen vermittels seiner m-Dinitrobenzolmethode nachweisen, daß unter bestimmten Bedingungen die bei bestimmter Zelleistung gebildete Menge von Dehydrierungswasserstoff gleich der Menge des verbrauchten Sauerstoffes ist, die andere Autoren bei derselben Zelleistungen gefunden haben. Auf die *Wieland*sche Theorie kann in diesem Zusammenhang nicht näher eingegangen werden. Einmal, weil ihre Gültigkeit noch zu sehr im Mittelpunkt der Diskussion steht, besonders nachdem jüngst *Willstätter*[3]) gezeigt hat, daß auch bei scheinbarem Abschluß von $O_2$ katalytische Dehydrierungen nur zustande kommen, wenn — seien es auch nur geringste Mengen — Sauerstoff anwesend ist; dann aber auch, weil es für unsere Fragestellung zunächst nicht von Bedeutung erscheint, ob die tatsächlichen Effekte durch Oxydations- oder Dehydrierungsprozesse hervorgerufen werden.

Von um so größerer Bedeutung für den Standpunkt der medizinischen Fragestellung sind dagegen die Tatsachen, die bisher über Wesen und Zweck der Zellatmung selbst erforscht worden sind. Ebenso wie der Gesamtgaswechsel des Organismus stellt die Atmung der Zellen einen komplizierten Vorgang dar, dessen Entwirrung als erster Schritt zur Klärung aller mit der Zellatmung verknüpften Fragen betrachtet

werden mußte. Daß die rein chemische Betrachtungsweise hierfür nicht ausreichte, ist bald erkannt worden, und diese Auffassung hat sich besonders durch die grundlegenden Arbeiten *Höbers* über die allgemeine Physiologie der Zelle immer mehr als richtig erwiesen. Allein schon die Tatsache, daß sowohl die Zellsubstanz als auch die organischen Stoffe, welche der Zelle zur Aufrechterhaltung ihrer Funktion zugeführt werden, nicht imstande sind unter gewöhnlichen Temperaturen mit dem Sauerstoff Reaktionen einzugehen, zeigt, daß hier noch andere Faktoren eine Rolle spielen müssen, um die Widerstände, die sich derartigen, notwendigen Reaktionen entgegenstellen, zu überwinden. Dieser Frage gerade hat *Warburg* jahrelange Arbeit gewidmet, und seine Resultate beweisen, daß tatsächlich nur über sie der Weg zum Verständnis verschiedenartigster Zellfunktionen zu führen vermag.

Sollen die eben genannten Faktoren in ihrer Wirkung richtig gewertet werden, so muß zunächst das ganze System, welches die Zellatmung darstellt, in allen ihren Komponenten einer Betrachtung gewürdigt werden. Die Stoffe, die die Zelle zur Leistung des Atmungsvorganges benötigt, sind naturgemäß dieselben, die auch sonst dem Organismus als Nährsubstanz dienen; und ebenso wie beim Gesamtgaswechsel ist auch hier der Sauerstoff als Verbrennungsmittel anzusprechen. Zu diesen beiden Komponenten käme dann noch der „Verbrennungsort“ um das „Grundsystem der Atmung“, wie ich es bezeichnen möchte, zu vervollständigen. Diese Verbrennungsorte nun sind durch die Untersuchungen *Warburgs*[4]) streng charakterisiert worden: Sie stellen die Grenzschichten zwischen dem flüssigen Zellinhalt und den festen Strukturteilen dar. Ferner hat er zeigen können, daß die Atmung stets an die festen Bestandteile der Zelle, die Struktur, gebunden ist. Als Beweis hierfür sind auch die Versuche *Lipschitz'* anzuführen, bei denen trotz Intaktbleiben der Fermente bei zerstörter Zellstruktur die Atmung gestört wurde. Diese Feststellungen sind von ausschlaggebender Wichtigkeit, da sie, wie wir sehen werden, die Grundlage für das physikalische Geschehen bei der Zellatmung darstellen. Für einzelne Zellen ist uns bereits der Ort, an dem die Atmung vor sich geht, bekannt. So ist bei den Leberzellen die Atmung an die intracelluläre Granula gebunden, während nach *Embden* und *Lange*[1]) beim Muskel das Sarcoplasma als atmendes Element anzusehen ist.

Neben dem „Grundsystem“ der Zellatmung beanspruchen weitere Komponenten, die als „Hilfssystem“ bezeichnet sein mögen, eine gesonderte Behandlung. Dieses Hilfssystem setzt sich nun aus den Faktoren zusammen, welche den Reaktionseintritt von Brennmaterial und Sauerstoff am Verbrennungsorte ermöglichen. Hierunter sind die katalytischen und fermentativen Prozesse zu rechnen. Ob beide Prozesse unabhängig voneinander in Wirkung treten, dürfte bis heute

nicht mit absoluter Sicherheit feststehen. Es erscheint jedoch nach allem wahrscheinlicher, daß die Oxydationsfermente den Katalysator — als solcher kommt hier das *Eisen* in Frage — in irgendeiner komplexen Form gebunden enthalten. Hierfür sprechen z. B. die Untersuchungen von *Wolff*[6]), dem es gelang eine künstliche Peroxydase zu gewinnen, die das Eisen als wirksames Prinzip enthielt. Es stimmt diese Auffassung auch mit den sonstigen Befunden überein, daß Metalle an dem Aufbau sauerstoffübertragender Fermente beteiligt sind; so konnte *Bertrand* in ihnen Mangan nachweisen, und nach *Manchot* scheint auch das Kupfer im Blut einiger niederer Tiere dieselbe Rolle zu spielen.

Die Fähigkeit des Eisens als Sauerstoffacceptor und Überträger zu dienen, hat es in erster Linie seinem Vermögen in verschiedenen Oxydationsstufen aufzutreten, zu verdanken. Die Wichtigkeit dieses Umstandes geht klar daraus hervor, daß die Atmung sofort aufhört, wenn durch Vergiftung mit Blausäure das Eisen in eine Form übergeführt wird, bei der die reversible Umwandlung in eine höhere resp. niedrigere Oxydationsstufe nicht mehr möglich ist. Diese Entdeckung dürfte für die Wirkung der Blausäurevergiftung im Organismus und für das Verständnis der Eisenwirkung im Körper von entscheidender Wichtigkeit sein. Nicht unerwähnt darf auch die interessante Anschauung von *Ellinger* und *Landsberger*[7]) bleiben, welche die Rolle des Eisens bei der Zellatmung in seiner Fähigkeit sehen, den inaktiven Sauerstoff durch Elektronenabgabe zu aktivieren und so eine Beschleunigung der Verbrennung des Brennmaterials am Verbrennungsorte hervorzurufen.

Noch schwieriger als die Frage der reinen Metallwirkung gestaltet sich das Problem der Fermentwirkung und speziell das der Spezifität der Fermente. Die Untersuchungen hierüber sind besonders dadurch erschwert, daß es sich bei ihnen allem Anschein nach um äußerst labile Gebilde handelt. Über ihre Zusammensetzung wissen wir nichts, nur machen es die Untersuchungen von *Batelli* und *Stern*[8]) wahrscheinlich, daß sie nicht aus Proteinsubstanzen bestehen, da sie durch Trypsinverdauung nicht zerstört werden. In einer großen Reihe von Arbeiten haben gerade die beiden ebengenannten Autoren für die Frage der Fermentwirkung eine Klärung erstrebt und aus Geweben die verschiedensten Oxydone und Oxydasen gewonnen, denen sie spezifische Wirkungen bei Oxydation bestimmter Stoffe zuschreiben. Ob wir tatsächlich so viele gesonderte Fermente bei der Zell- und Gewebsatmung vor uns haben, erscheint nach neueren Untersuchungen sehr zweifelhaft. Vielleicht stellt jedoch das von ihnen dargestellte *Pnein* einen solchen echten Fermentkörper bei der Atmung dar. Jedenfalls zeigt es große Ähnlichkeit mit dem von *Meyerhof*[9]) gefundenen „Atmungs-

körper", für den wir ein derartiges Verhalten nach den Untersuchungen dieses Forschers mit höchster Wahrscheinlichkeit annehmen müssen. Ein besonderes Interesse hat die Frage dadurch gewonnen, daß dieser Atmungskörper, wie wiederum *Meyerhof*[10]) zeigen konnte, identisch mit dem „Coferment" der Gärung ist, und daß das Coferment in fast allen Geweben festzustellen ist. Die Wichtigkeit dieser Feststellung für allgemeine Stoffwechselvorgänge ist bereits daraus zu erkennen, daß er in einer bestimmten Zeit mit Hilfe von Muskelextrakt, der das Coferment enthielt 3 proz. Fructose ebensoweit vergären konnte wie bei Anwesenheit von Hefekochsaft. Er zieht aus seinen Untersuchungen den Schluß, daß „. . . die Überführung des Zuckers in eine 3-Kohlenstoffverbindung, die dann vergoren oder oxydiert werden könnte, im Falle der Atmung und der Gärung ein ähnlicher Vorgang sein möchte und in beiden Fällen desselben Cofermentes bedürfte". Hiermit wird die alte Anschauung, daß die ersten Phasen der Gärung und der Atmung überhaupt identisch sind, zu neuem Leben erweckt. Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß dieses Ergebnis auch für die Medizin und speziell für Stoffwechselfragen nach manche Überraschungen in sich birgt. Den ersten Schritt hierzu stellen vielleicht die Untersuchungen *Lipschitz'*[11, 12]) dar, die ergaben, „. . . daß die Atmung von Froschmuskulatur unter Blausäure und bei Zufügung des m-Dinitrobenzols als Verbrennungsmittel in gärungsartige Vorgänge übergeht". Sollte es sich erweisen, daß tatsächlich auch in vivo in Körperzellen maßgebliche Gärungsprozesse vor sich gehen, und sollte es sich zeigen, daß etwa auch hier unter gewissen Verhältnissen die ersten Phasen der Atmung in eine Gärung „umgeschaltet" werden können, so dürfte das nicht ohne Rückschluß auf die Erklärung mancher pathologischen Stoffwechselvorgänge bleiben.

Die Beziehungen, die zwischen dem Grundsystem und dem Hilfssystem der Zellatmung bestehen, geben sich auch in ihrem lokalen Verhalten zueinander kund: Das katalytische Ferment ist an die Strukturteile der Zelle gebunden. In ihrer gegenseitigen Beeinflussung liegt der Schlüssel zu dem rein physikalischen und physiko-chemischen Geschehen: Der Reaktionseintritt zwischen dem Verbrennungsstoff und dem Sauerstoff erscheint nur möglich unter der Bedingung, daß eine Adsorption von Brennmaterial und Sauerstoff an die Strukturteile der Zelle stattfindet und an den so verdichteten Stellen die katalytische resp. fermentative Wirkung ansetzt. So spielt beispielsweise die Adsorption bei der Verbrennung der im Organismus so wichtigen Aminosäuren eine wichtige Rolle. Zum Zweck der Adsorption ist es fernerhin notwendig, daß ein bestimmter Grad von Oberflächenenergie besteht, welcher seinerseits wiederum von der kolloidalen Beschaffenheit der die Struktur bildenden und erhaltenden Teile abhängig sein dürfte. Der

Kolloidzustand stellt dadurch sozusagen eine Regulationsvorrichtung für die Menge der an der Oberfläche adsorbierbaren Stoffe dar, indem er eine Vergrößerung respektiv Verkleinerung der adsorbierenden Oberflächen hervorruft, und spielt so bei der Hemmung und Förderung der Atmung durch zugeführte Stoffe eine wesentliche Rolle. Ob aber stets der Kolloidzustand allein die Atmungsgröße zu beeinflussen vermag, muß als fraglich hingestellt werden. So konnte ich bei eigenen Versuchen beobachten, daß eine feine, schon makroskopisch sichtbare Flockung bei Hefezellen eintritt, wenn man dicht an die Grenze des für ihre Atmung optimalen (H-Ionen-) Reaktionsbereiches herangeht, ohne daß eine Änderung der Atmungsintensität eintritt.

Ebenso wie der Zustand der Struktur, ist auch der Zustand, in welchem sich der Katalysator befindet, entscheidend. Von der Wichtigkeit der rein chemischen Reaktion — Überführung in eine andere Oxydationsstufe — ist bereits oben gesprochen worden. Aber auch hier muß dem physikalischen Verhalten Wichtigkeit zugesprochen werden. So konnte *Warburg*[13]) dartun, daß an Kohle adsorbiertes Metallion nicht als Sauerstoffüberträger zu fungieren vermag, sondern diese Fähigkeit erst erhält, wenn es durch Glühen mit Kohle in einen bestimmten Zustand übergeführt worden ist.

Die physikalische Betrachtung führt uns weiterhin noch zu zwei weiteren Faktoren, die den Atmungsvorgang zu beeinflussen imstande sind. Das ist erstens die Zellpermeabilität, die mit dem auch heute noch keineswegs abgeschlossenen Membranproblem in engstem Zusammenhang steht, und zweitens das Milieu, in dem sich die Zelle befindet. An sich dürfte die Zellmembran unter physiologischen Bedingungen auf die Größe der Atmung keine direkte Einwirkung haben. Jedenfalls verbrauchen Zellen dieselbe Menge Sauerstoff, wenn man ihre Plasmahaut durch Gefrieren und wieder Auftauen zerstört (*Warburg*, *Rona* und *Grassheim*, *Ellinger*). Dagegen wird die Rolle der Permeabilität sofort ersichtlich, wenn wir in der Umgebung der Zelle Stoffe haben, die für sich einen Einfluß auf die Atmung besitzen. Lipoidlösliche Stoffe wirken stets auf die Atmung in gleicher Weise ein, ganz gleich ob die Membran zerstört ist oder nicht. Anders verhält es sich mit den lipoidunlöslichen Stoffen, deren Wirkung als Grenzschichtwirkung aufzufassen ist. Hier steht die Impermeabilität der Zelle und die Indifferenz der Atmung ihnen gegenüber in ursächlichem Zusammenhang. So ist für gewöhnlich die Atmung von Vogelblutkörperchen unempfindlich gegen Salze; zerstört man jedoch ihre Membran, so werden sie sofort salzempfindlich, und die Atmung wird stark reduziert. Ebenso offensichtlich ist die Abhängigkeit des Ablaufes der Zellatmung von der Membran bei anderweitigen Eingriffen. *Rona* und *Grassheim*[14]) haben zeigen können, daß die Vergiftung der Zellatmung durch Chinin

bei Hefezellen progressiv verläuft, um schließlich ein durch Konzentration des Giftes und der Wasserstoffionen charakterisiertes Maximum zu erreichen. Wurde nun die Zellmembran durch Gefrieren und wieder Auftauen zerstört, so verlief der Vergiftungsvorgang mit nicht mehr meßbarer Geschwindigkeit: Das Maximum der Atmungshemmung war sofort erreicht. Ob so extreme Fälle auch innerhalb des Zellverbandes vorkommen, muß vorläufig dahingestellt bleiben, sicher vermögen aber auch feinere Dispersitätsänderungen der Membran ihren Einfluß geltend zu machen, indem sie, wie *Siebeck*[15]) annimmt, die Bewegungen der Ionen in die Zelle und aus ihr heraus beeinflussen.

Für das Milieu steht neben anderen, weiter unten zu behandelnden Faktoren, die Wasserstoffionenkonzentration des Mediums im Vordergrunde des Interesses. Inwieweit Veränderungen derselben innerhalb des Organismus vor sich gehen, bedarf noch weitgehender Klärung. Wir wissen zwar, daß das Blut dank seiner Puffersubstanzen sein $p_H$ mit größter Zähigkeit festhält und daß mit größter Geschwindigkeit alle Umstände, welche dieses Gleichgewicht zu stören vermöchten paralysiert werden. Bei den Geweben und besonders bei denen, welche wichtige Stoffwechselfunktionen in sich tragen, dürfte aber infolge des Auftretens intermediärer Produkte ein so starkes Festhalten der H-Ionenkonzentration nicht möglich sein. Wir müssen im Gegenteil annehmen, daß die Regulierung hier langsamer vor sich geht, um dem Stoffwechsel Gelegenheit zu gehen, seine verschiedenen Phasen zu durchlaufen. In dieser Hinsicht dürfte also auch in vivo die H-Ionenkontraktion auf die Zellatmung von Einfluß sein.

Ob dabei in den verschiedenen Geweben ein bestimmtes Optimum für die Atmung besteht, und ob dieses in einer bestimmten Breite vorliegt, läßt sich bisher nicht entscheiden. Wenn die Untersuchungen *Ryffels* (Hoppe-Seyler Zeitschr. f. physiol. Chem. **129**), der für Gewebe ein Atmungsoptimum zwischen $p_H$ 9 — $p_H$ 10 feststellte, auch als Grundlage für Versuche außerhalb des Körpers von Wichtigkeit sind: im Organismus selbst müssen wir kompliziertere Verhältnisse annehmen, die durch verschiedene ineinandergreifende Faktoren wie Milieu, Auftreten von Ermüdungsstoffen usw. geschaffen werden. Bei einzelligen Lebewesen ist dieses Optimum nach Art und Funktion dieser Zellen verschieden und zeigt verschiedene aber streng charakterisierte Breite. So lag das Optimum der Atmung bei den von *Meyerhof*[16]) untersuchten Staphylokokken zwischen $p_H$ 7 und 8,5; bei seiner Acetondauerhefe konnte er ein ausgeprägtes und nach beiden Seiten hin steil abfallendes Optimum zwischen $p_H$ 6,5 und 7 feststellen, während *Rona* und *Grassheim*[17]) für lebende Hefezellen ein breiteres Optimum, das zwischen $p_H$ 4,5 und 6,6 lag, fanden. Außerhalb dieser Optima, sowohl nach der sauren als auch nach der alkalischen Seite hin, ist stets ein Zurückgehen der

Atmungsintensität zu bemerken. Weiterhin haben auch *Ellinger* und *Landsberger*[18]) die Abhängigkeit des katalytischen Prozesses von der H-Ionenkonzentration feststellen können, und ganz besonders machte sich ihr Einfluß auf das gerade eben entdeckte ,,autoxydable" System der Zellatmung von *Meyerhof*[19]) geltend. So wird man denn nach alledem in der Annahme nicht fehl gehen, daß auch die Wasserstoffionenkonzentration in dem vielverzweigten Geschehen der Zellatmung eine Regulationsvorrichtung darstellt, die imstande ist, in den einzelnen Phasen auf die Verbrennungsvorgänge beschleunigend oder hemmend einzuwirken.

In den bisherigen theoretischen Betrachtungen sind bereits Ergebnisse und Probleme gestreift, die auch mit Rückschluß auf den menschlichen Organismus die Bedeutung der Zellatmung innerhalb des physiologischen Geschehens beleuchten. Hiermit sind aber die Möglichkeiten, weitere Beziehungen zu schaffen, keineswegs erschöpft. Fassen wir die Zellatmung als einen jener energetischen Teilfaktoren auf, die zur Erhaltung und Funktion des Körpers unumgänglich notwendig sind, so muß uns Wesen und Art ihrer Beeinflußbarkeit auch dem Verständnis pathologischer Vorgänge näher bringen. Dieselbe Überlegung führt uns aber auch gleichzeitig auf das Gebiet der Pharmakologie. Gibt es doch genugsam Arzneimittelstoffe, von denen uns wohl die Wirkung, nicht aber die Angriffspunkte bekannt sind. Auch hier vermag uns die Zellatmungsforschung manchen Aufschluß zu geben. Und endlich hat *Lipschitz*[20]) sicher Recht, wenn er meint, daß die Begriffe der ,,Krankheitsdisposition" und ,,Konstitution" mit Hilfe des Studiums der Zellatmung auf eine viel festere Basis gestellt werden können. Gerade in diesem Zusammenhang ist vielleicht eine Beobachtung, die wir jüngst im Verlauf unserer Untersuchungen machen konnten, nicht ohne Bedeutung. Nachdem wir nämlich etwa $1^1/_2$ Jahre mit demselben Hefestamm gearbeitet hatten, verschob sich das bisher stets gleich gebliebene Atmungsoptimum nach der alkalischen Seite hin, d. h. also, daß die maximale Leistungsfähigkeit der Zelle in ihrem gewöhnlichen Milieu abgenommen hatte, und zwar unter dem Einfluß des Alterns. Bemerkenswert erscheint dabei, daß dieses Verhalten sowohl in bezug auf Funktion als auch auf Wachstum zunächst die einzige Veränderung darstellte, die an den Zellen beobachtet werden konnte. Wir wissen zwar, daß im Blut junge Zellen stärker atmen als alte; für Gewebszellen fehlen hier aber noch jegliche Beobachtungen. Es erscheint jedoch nicht ausgeschlossen, daß bei ihnen Ähnliches vorliegt. *Das würde aber nach unserer Beobachtung als notwendige Folge haben, daß im alternden Organismus der mit Hilfe der Zellatmung stattfindende Abbau verschiedener Stoffe in verlangsamtem Tempo und vielleicht auch nicht bis zu Ende durchgeführt werden könnte, und daß andererseits auf die Atmung*

*schädigende einwirkende Stoffe sich hier schneller und stärker bemerkbar machen können. Hierin liegt meines Erachtens ein Problem, dessen Bearbeitung mit Hilfe der Zellatmungsvorgänge aussichtsreich und lohnend erscheint.*

In bezug auf medizinisch-praktische Fragen hat wohl bisher das Studium der wechselseitigen Beeinflussung von Narkose und Zellatmung am meisten befruchtend gewirkt. Der Gedanke, daß hier innere Beziehungen bestehen, liegt ja nahe, und das Hauptinteresse galt dabei der Frage, ob die Narkose als Folge einer Hemmung der Zellatmung aufzufassen sei.

Die ersten Untersuchungen über die Beeinflussung der pflanzlichen Assimilation und Respiration durch Narkotica stammen von *Cl. Bernard*[21]). Er kommt auf Grund derselben zu dem merkwürdigen Schluß, daß die Atmung durch Narkotica überhaupt nicht beeinflußt wird. Das konnte aber bereits durch *Bonnier* und *Mangin*[22]) widerlegt werden. Im Laufe der folgenden Jahrzehnte haben dann die verschiedensten Theorien über das Zustandekommen der Narkose einander abgelöst, auf die naturgemäß in dieser Arbeit nur soweit sie die Zellatmung berühren, eingegangen werden kann. Ganz allgemein sei aber von vorherein der Auffassung Ausdruck gegeben, daß es bei dem Ineinandergreifen der verschiedenen Faktoren gerechtfertigt erscheint, für das Verständnis der Beziehungen zwischen Zellatmung und Narkose die verschiedenen Theorien in wesentlichen Punkten zu verschmelzen und nicht auf einem starren Prinzip zu verharren.

Die Theorie, die sich völlig auf den Standpunkt stellt, daß die Narkose in ursächlichem Zusammenhang mit der Zellatmungshemmung steht und eine direkte Folge derselben darstellt, stammt von *Verworn*[23]). Er hat diese seine ,,Erstickungstheorie“ in der Monographie: Die Biogenhypothese ausführlich auseinandergesetzt und die narkotische Lähmung als eine Behinderung der sich in der Zelle abspielenden Oxydationsprozesse aufgefaßt. Hiergegen sprechen nun aber Befunde, die seine Theorie heute nicht mehr als haltbar erscheinen lassen. So konnte *Warburg*[24]) zeigen, daß Narkoticakonzentrationen, die bereits eine Furchung von Seeigeleiern völlig unterdrückten, die Oxydationsprozesse nur wenig herabsetzten. Weiterhin haben auch besonders Untersuchungen von *Winterstein*[25]) diese Ansicht widerlegt, denn er konnte zeigen, daß einmal die Oxydationsvorgänge nicht der erste Angriffspunkt der Narkotica sind und daß weiter auch bei Fehlen jeglicher Oxydationshemmungen narkotische Lähmungen eintreten können. Ob, wie er annimmt, auch die Tatsache der Narkotisierbarkeit dauernd anoxybiotisch lebender Organismen als Beweis gegen die Erstickungstheorie angeführt werden kann, muß nach den oben zitierten Untersuchungsergebnissen *Willstätters* vorläufig dahingestellt bleiben. Weiterhin hat

dann die Lipoidtheorie, nach der die Narkose lediglich eine Folge von Veränderungen der Zellipoide, hervorgerufen durch die Narcotika, darstellt, eine große Rolle gespielt. In dem Parallelismus der zwischen der Wirksamkeit der Narkotica und ihrem Teilungskoeffizienten besteht, hatte sie eine wichtige Stütze erhalten, aber auch hier hat gerade die Zellatmungsforschung klärend einwirken können. Die Auffassung mußte fallen, als *Warburg* und *Usui*[26]) nachweisen konnte, daß gleiche Narkoticakonzentrationen der homologen Reihen die Atmung verschiedenster Zellen in gleichem Maße hemmen, trotzdem ihr Lipoidgehalt keineswegs gleich ist.

Für das Verständnis unserer heutigen Auffassung von dem Zusammenhang zwischen Zellatmung und Narkose, ist es zunächst notwendig, einige Bemerkungen über den Mechanismus der Oxydationshemmung einzuschalten. Auch er basiert im wesentlichen auf physikalisch-chemischen Überlegungen, die sich eng an die oben auseinandergesetzten Einflüsse der Adsorptionsfähigkeit, des Kolloidzustandes und des Milieus anschließen.

*Wir stehen heute auf dem Standpunkt, daß die Narkose durch Adsorption der Narkotica an die Zellstruktur zustande kommt.* Hierdurch wird einmal eine Einschränkung der Oberflächenentwicklung der Strukturteile bewirkt, andererseits findet eine direkte Verdrängung der Fermente und des Brennmaterials von ihrer Oberfläche statt, so daß der Reaktionseintritt und somit auch die Atmung verhindert wird. Das konnte *Warburg*[27]) an der Verdrängung der Oxalsäure von Blutkohle zeigen und konnte ferner nachweisen, daß auch die Aminosäuren durch Narkotica von der Kohlenoberfläche verdrängt werden. Diese Modellversuche lassen sich ohne weiteres auf die Vorgänge in der Zelle übertragen. Auch hier findet eine Adsorption der selbst nicht brennbaren Narkotica statt und bildet als reversibler Vorgang wahrscheinlich eine Vorstufe zu irreversiblen Fällungen, die durch Koagulation und Ausflockung der elektrisch geladenen Eiweißmoleküle als Folge einer „irreparablen Permeabilitätssteigerung" (*Winterstein*) den Kolloidzustand der Zelle von Grund auf verändert. Hiermit ist gleichzeitig eine Erklärung für die toxische Wirkung der Narkose gegeben, die mit den verschiedenen Stadien der Zellatmungsbeeinflussung in gutem Einklang steht.

Wenn die Adsorption auch für eine gewisse Reihe von Stoffen, wie den Diäthylharnstoff, das Phenylurethan und das Thymol im Vordergrunde der Wirkungsursache steht, so spielen doch für die Atmungshemmung noch eine Anzahl anderer Faktoren eine Rolle, die wiederum in den verschiedenen Theorien über das Zustandekommen der Narkose enthalten sind.

So ist oben die Rolle der Permeabilitätsänderung gekennzeichnet, ohne ihr allerdings eine Bedeutung zuzumessen, wie sie ihr *Mansfeld*[28])

für die Erklärung der Narkose eingeräumt hat. Und weiterhin ist auch auf die Veränderungen des Kolloidzustandes hingewiesen worden, dessen Bedeutung für die Entfaltung der enzymatischen Wirkung bereits *Höber* als wesentliches Moment hingestellt hat. Auch die Auffassung *Wintersteins*[29]), der die Wirkung der Narkotica als eine Antikatalyse bezeichnet, läßt sich zwanglos in den Kreis der oben genannten Faktoren, welche bei der Zellatmung eine Rolle spielen, einschalten, wenn man annimmt, daß durch die Adsorption der Narkotica gleichzeitig die an die Struktur gebundenen Katalysatoren verdrängt und an der Entfaltung ihrer Wirksamkeit gehindert werden.

Alle die eben beschriebenen und eng miteinander verknüpften Vorgänge haben durch die Zergliederung mit Hilfe des Zellatmungsstudiums sowohl der Zellatmungs- als auch der Narkosefrage wertvolle Bereicherungen gebracht. Andererseits konnte aber gerade durch die Beobachtung der Oxydationsvorgänge unter der Einwirkung von Narkoticis bewiesen werden, daß ihre Hemmung nur einen Teil jener durch die Narkose hervorgerufenen Lähmungen darstellt, die zwar im Kreislauf der Dinge von nicht zu unterschätzender Wichtigkeit ist, aber keineswegs das Wesen der Narkose allein ausmacht oder erklärt.

Die Stoffe, die bisher bei der Besprechung der Narkose in ihrer hemmenden Wirkung beschrieben worden sind, gehören einer Gruppe an, welche nach *Warburg*[30]) als nicht spezifische, nach der Einteilung von *Thunberg*[31]) als indirekte Oxydationsgifte bezeichnet werden müssen. Neben ihnen spielen für die Atmungshemmung noch die spezifischen oder direkten Oxydationsgifte eine Rolle. Es sind dies Stoffe, die auf rein chemischen Wege durch Eingehen nicht reaktionsfähiger Verbindungen, sei es nun mit dem Brennmaterial, dem Brennstoff oder dem Katalysator, die Atmung behindern. Hierher gehören die Stoffe, die eine Aldehydgruppe enthalten und vor allem auch die Benzolderivate. Eine ähnliche Rolle spielt, wie oben gezeigt, die Blausäure, nur daß sich bei ihr mit dieser Wirkung noch eine Oberflächenblockierung kombiniert. An Giftigkeit steht ihr nach *Onaka*[32]) die arsenige Säure nicht nach, noch $^1/_{7000}$ normal vermag eine deutliche Atmungshemmung hervorzurufen. Ebenfalls auf chemischen Wege wirken die von *Lipschitz*[33]) untersuchten Nitroverbindungen auf die Zellatmung ein. Diese haben nun auch ein spezielles Interesse für die Medizin, denn die Hydroxylaminverbindungen, zu denen sie eben durch die Zellatmung reduziert werden, stellen schwerste Blutgifte dar und „. . . unterbinden die Zufuhr des für die Zellatmung notwendigen Sauerstoffes“.

Hiermit wären wir bereits zu einer Reihe von Stoffen gelangt, welche auch sonst durch ihre pharmakologische respektive toxische Wirkung rein medizinische Fragen berühren. Die Klärung ihres Verhaltens der Zellatmung gegenüber erscheint von verschiedenen Gesichtspunkten

aus wichtig. Einmal erhalten wir hierdurch Aufschlüsse über ihre Stellung zu Teilvorgängen des Gesamtstoffwechsels die durch andere Methoden bisher nicht erbracht werden konnten, dann aber werden wir auch häufig aus dem Verhalten der Zellatmung in quantitativer Beziehung unter ihrem Einfluß ersehen können, wann und unter welchen Bedingungen ein Stoff seine optimale bzw. deletärste Wirkung entfalten kann und ob schließlich eine spezifische Affinität zu ganz bestimmten Zellgruppen besteht.

Einer jener Stoffe, welche für Medizin und Pharmakologie allgemeines Interesse bieten, ist das Chinin. Sein Einfluß auf die Zellatmung ist jüngst von *Rona* und *Grassheim*[34]) eingehend untersucht worden, und unsere Resultate haben manche Beziehungen zu den eben angeschnittenen Fragen ergeben. Trotzdem sind wir aber noch weit von einer Klärung des Zusammenhanges zwischen Wirkung auf Zellatmung und Wirkung auf Gesamtorganismus entfernt. Das kommt deutlich in folgendem zum Ausdruck: Wir wissen, daß der Gesamtgaswechsel des Gesunden durch Zuführung von Chinin keineswegs geändert wird; die Einzelzelle aber wird schon durch geringe Konzentrationen in ihrem Gaswechsel gestört. Wie dieser scheinbare Widerspruch innerhalb des Gesamtorganismus ausgeglichen wird, wissen wir nicht, er läßt sich auch nicht durch seine Beeinflussung des Eiweißstoffwechsels im Körper erklären. Dagegen haben unsere Untersuchungen für die verschiedenartige Beeinflussung der Zellatmung selbst durch das Chinin einige neue Aufschlüsse gebracht. So haben wir an Hefezellen nachweisen können, daß die Wirkung des Chinins um so stärker wird, je weiter wir innerhalb des für die Atmung unserer Zellen optimalen H-Ionen Reaktionsbereiches in alkalisches Gebiet vordringen. *Diese Feststellung schließt die wichtige Tatsache in sich, daß nicht nur die Chininkonzentration, wie man bisher stets annahm, die Größe der Wirkung beherrscht, sondern daß das Milieu, in welchem die Wirkung stattfindet, einen ebenso wichtigen Faktor für die Intensität der Giftwirkung darstellt.* Das ist nicht nur theoretisch so, sondern wir haben auch praktisch zeigen können, daß man bei geeigneter Versuchsanordnung innerhalb eines bestimmten Konzentrationsbereiches durch niedrigere Chininkonzentrationen absolut stärkere Hemmungen erzielen kann als durch höhere. Weiterhin zeigen die Versuche, daß der Hemmungseffekt in erster Linie der Chininbase zuzuschreiben ist und daß das Salz sogar deren Wirkung zum Teil aufzuheben vermag. Hierin liegt vermutlich auch der Grund für die überlegene Wirkung des Chinin. hydrochlor. gegenüber dem Chinin. sulfur., und es ist von Interesse, daß der Vorgang der Atmungshemmung in dieser Hinsicht parallel mit Beobachtungen geht, die *Rona* und *Bloch*[35]) bei der Abtötung von Paramäcien durch Chinin gemacht haben. Auch hier wurde trotz gleicher Konzentration des Giftes die

Wirkung aufgehoben, wenn sie über ein bestimmtes $p_H$ hinaus das Milieu nach der sauren Seite hin verschoben.

Zwei weitere Stoffe, die in ihrer Einwirkung auf die Zellatmung betrachtet werden sollen, spielen bereits unter physiologischen Verhältnissen im Organismus eine wichtige Rolle. Es sind dies das Calcium und das Kalium. Auch in betreff der Oxydationsvorgänge in der Zelle stehen sie als Antagonisten, oder wie nach den jüngsten Ausführungen *Spiros*[36]) wohl richtiger gesagt werden muß, als Pseudoantagonisten einander gegenüber. Beide Elemente haben gerade in letzter Zeit für medizinische Fragen eine außerordentlich ausgiebige Bearbeitung erfahren und sind zum Teil in ihrer spezifischen Wirkung, die man ihnen eigentlich auf jegliche Lebenserscheinungen einräumte, von verschiedenen Seiten sicher überschätzt worden. Man wird dem Calcium-Kalium-Problem meines Erachtens am ehesten dann gerecht werden, wenn man beide als Milieuvarianten auffaßt, deren Zweck es ist, verschiedenartige Elektrolytkonstellationen herzustellen, die sich eben in dem Verhältnis: zweiwertiges Kation : einwertigem Kation widerspiegeln. Für diese Anschauung spricht, daß sowohl das Ca als auch das K ersetzt werden können. So habe ich in Arbeiten gemeinsam mit *Alwens*[37]) und mit *Boruttau*[38]) zeigen können, daß das Strontium in vielfacher Hinsicht an Stelle des Ca treten kann, und bei der Zellatmung haben *Ellinger* und *Landsberger* nachgewiesen, daß ebenso wie das Calcium auch die übrigen Erdalkaliionen eine bedeutende Erniedrigung des Gasaustausches in Zellen und Geweben hervorrufen. Andererseits hat jüngst *Ellinger*[39]) dargetan, daß für das Kalium hinsichtlich seiner Einwirkung auf die Zellatmung Rhubidium einzutreten vermag.

Für die Hemmung durch Calcium sind zwei Erklärungsmöglichkeiten vorhanden. Entweder findet auch hier eine Zustandsänderung der Zellen statt — wie wir sie z. B. bei dem Zusammenschrumpfen der Muskulatur unter Ca beobachten können —, oder die Wirkung kommt dadurch zustande, daß das Ca die in der Zelle vorhandenen Phosphate fällt und so deren atmungsfördernde Wirkung unterbindet. Letzteres hat mehr Wahrscheinlichkeit für sich. So zeigt das $MgCl_2$, welches diese Eigenschaft nicht besitzt, sonst aber eine ähnliche Wirkung auf Zellfunktionen auszuüben vermag wie die Erdalkalien (s. *Meltzer* und *Auer* und *Boruttau* und *Grassheim*) der Zellatmung gegenüber relativ unwirksam. Andererseits ist auf die Rolle der Phosphate im Organismus für allgemeine Funktionen verschiedentlich hingewiesen worden. So haben die grundlegenden Arbeiten *Embdens*[40]) und seiner Mitarbeiter ihren Einfluß auf die Lactacidogensynthese zeigen können und haben dargetan, wie eine allgemeine Leistungssteigerung im Körper unter dem Einfluß von Phosphaten einsetzt. Daß diese Erhöhung der Leistungsfähigkeit auch mit einer Erhöhung der Zellatmung einhergeht, hat

jüngst *György*[41]) nachgewiesen. Bei seinen Versuchen wies die Sauerstoffzehrung von Kalbsdarmzellen nach Entfernung der Phosphate eine starke Abnahme auf, die durch Zusatz von Phosphaten wieder ausgeglichen werden konnte. Er spricht auf Grund seiner Untersuchungen daher die Vermutung aus, daß die Leistungssteigerung im Organismus nicht nur durch die erhöhte Lactacidogensynthese im Sinne *Embdens*, sondern darüber hinaus vornehmlich in der allgemeinen Atmungssteigerung der Zellen zu suchen ist. Diese Auffassung bedeutet meines Erachtens keinen Widerspruch gegen die *Embdens*, sondern man wird wohl mit Recht annehmen, daß beides eng miteinander verschmolzen ist und beide Prozesse in Abhängigkeit voneinander vor sich gehen. In diesem Zusammenhang muß noch erwähnt werden, daß auch auf katalytische Prozesse, deren Wichtigkeit für die Zellatmung oben auseinandergesetzt wurde, Phosphatsalze einzuwirken imstande sind, wie das bei Gärungsvorgängen an Hefe von *Harden* und *Young* sowie von *Meyerhof* nachgewiesen werden konnte.

Außer dem Kalium und den Phosphaten vermögen noch andere Momente, auf die weiter unten eingegangen werden soll, eine Förderung der Zellatmung zu erzielen. Bei der Betrachtung physiologischer und speziell pharmakologischer Einflüsse interessiert uns aber zunächst noch eine andere Frage, für das das Studium der Zellatmung uns wichtige Aufschlüsse zu geben vermag. Sie betrifft die unter dem sog. *Arndt-Schultze*schen Gesetz zusammengefaßten Beobachtungen, daß kleine Mengen eines an sich hemmenden Stoffes eine Förderung bewirken. Daß von einer allgemeinen Gültigkeit dieses „Gesetzes" heute nicht mehr die Rede sein kann, ist durch zahlreiche Untersuchungen bewiesen. Trotzdem lassen aber verschiedene Beobachtungen die Möglichkeit einer solchen Förderung im Einzelfalle offen. Nach zwei Richtungen kann sich ganz allgemein die Förderung bemerkbar machen: Erstens kann die Oxydationsgeschwindigkeit erhöht werden, und zweitens kann der Umfang der Sauerstoffzehrung zunehmen. Daß ersteres unter gewöhnlichen Verhältnissen geschieht, muß, wenigstens als primär, bezweifelt werden. Dort wo eine Steigerung der Atmungsgeschwindigkeit zu verzeichnen ist, dürfte sie stets wohl nur als sekundäre Erscheinung unter dem Einfluß einer allgemeinen Stoffwechselsteigerung aufzufassen sein. Eine absolute Förderung der Atmungsgröße können wir durch Mehrzuführung von Brennmaterial erreichen und ebenso kann die Atmungsintensität, wie *Warburg* gezeigt hat, durch Mehrzusatz von Eisen als Katalysator erheblich gesteigert werden. Eine andere Frage aber ist es, ob auch durch Zuführung pharmakologisch wirkender Agenzien eine echte Förderung erzielt werden kann. Das muß angezweifelt werden. So hat *Meyerhof* betont, daß in seinen Versuchen die Gesamtoxydationen bei Methylenblaugegenwart nie über das normale

Maß hinausgingen, sondern im Grenzfalle dieses erreichten. Ähnliche Beobachtungen haben wir bei unseren Versuchen an Hefezellen machen können. Während wir innerhalb des Atmungsoptimums nie eine Förderung sahen, ließ sich bei Zusatz von Chinin in saurem Gebiet, in welchem die Atmung an sich herabgesetzt war, eine Steigerung der Atmungsintensität nachweisen, welche zwar diejenige der Kontrolle ohne Chinin bei demselben $p_H$ übertraf, aber nie an den Sauerstoffverbrauch der Zellen unter normalen Bedingungen bei optimaler H-Ionenkonzentration heranreichte. Wir haben dieses Verhalten als „relative" Förderung bezeichnet und der Auffassung Ausdruck gegeben, daß es sich hierbei nicht um eine spezifische Chininwirkung, sondern wahrscheinlich um eine reine Salzwirkung handelte. Ich bin mir bewußt, daß diese Feststellung nicht ohne weiteres auf alle ähnlichen Beobachtungen innerhalb des menschlichen Organismus übertragen läßt. Bei Durchsicht der diesbezüglichen Literatur fiel es mir aber auf, daß dort ein Unterschied zwischen absoluter (echter) und relativer (scheinbarer) Förderung nirgends gemacht ist und daß vor allen Dingen die Versuche meist unter Vernachlässigung des Milieus angestellt worden sind. Eine Nachprüfung unter diesem Gesichtspunkte scheint mir wichtig und lohnend zu sein, denn es könnte sich unter Umständen auch dort erweisen, daß die sog. Förderung durch niedrige Konzentrationen bestimmter Stoffe nur eine Verhinderung der Hemmung bei verändertem Milieu bedeutet. Vielleicht wird hierdurch auch die zeitweilige und bisher nicht sicher erklärbare Steigerung der Oxydationsvorgänge durch Harnstoff (*Ellinger*) eine Klärung finden können.

Daß derartige Milieuveränderungen auch für andere Lebenserscheinungen in förderndem und hemmendem Sinne von einschneidender Bedeutung sind, haben gerade kürzlich *H. Zondek* und *Reiter*[42]) in bezug auf Fragen der Hormonwirkung zeigen können. Sie konnten nachweisen, daß an und für sich das Calcium und Kalium auf die Wachstumsvorgänge von Kaulquappen keine Wirkung haben, beide aber über den Weg der Milieubildung und Elektrolytkonstellation als Kationen in Verbindung mit Thyroxin eine hemmende respektive fördernde Wachstumsbeeinflussung ausüben. Eine vorläufige Mitteilung von *Abelin*[43]) bestätigt ihre Auffassung vollinhaltlich und hat dasselbe Verhalten auch für die Wirkung des Systems: Phosphat und Schilddrüsenhormon nachweisen können.

Bei der Bedeutung der Hormone für die periphere Stoffwechselregulation, bieten naturgemäß auch die Zusammenhänge mit der Zellatmung großes Interesse. Besonders haben wir hier einmal Gelegenheit, Vergleiche zwischen der Wirkung dieser Stoffe auf Gesamt- und Zelloxydationen zu ziehen und so auch den Mechanismus pathologische Vorgänge in seinen Zwischengliedern zu verfolgen. Im wesentlichen dürfte

ein Parallelismus zwischen Beeinflussung der Gesamtoxydationen und der in den Zellen wenigstens unter physiologischen Bedingungen bestehen. Dieses Verhalten kommt in klarer Weise in den Versuchen von *Adler* und *Lipschitz*[44]) zum Ausdruck. So konnten sie zeigen, daß durch Pankreasextrakte, nach deren Injektion eine Fiebersenkung beim Kaninchen erzielt wird, auch eine Hemmung der Zellatmung hervorgerufen wird. Andererseits bewirkten eiweißfreie Extrakte von Schilddrüse und Nebenschilddrüse eine Steigerung der Gesamt- und der Zellfunktionen einschließlich der Oxydationsprozesse in der Zelle. In der folgenden Tabelle, die der Arbeit von *Adler* und *Lipschitz* entnommen ist, seien die Wirkungen der von ihnen untersuchten Blutdrüsenextrakte auf die Atmung von Muskelzellen nochmals wiedergegeben.

| Substanz | Steigerung | Hemmung |
|---|---|---|
| Thyreoidea | 30—90% | |
| Parathyreoidea | 70% | |
| Epiphyse | 50% | |
| Tyramin 0,025—0,5% | 30—150% | |
| Adrenalin 0,01—0,1% | 30—50% | |
| Winterschläferpankreas | | 15—75% |
| Thymus | | 20—60% |
| Nebennierenadenom | | 50—60% |

Daß es sich hier um spezifische Wirkungen handelt, dürfte nach den Versuchen außer Zweifel stehen. Die Auffassung *Ellingers*[45]), daß die atmungsbeschleunigende Wirkung nur in einer Mehrzuführung von Brennmaterial zu erblicken ist, können auch wir nicht beipflichten. Daß er eine Hormonwirkung auf die Atmung seiner Vogelblutkörperchen vermißte, ist zum Teil — wie auch bereits *Lipschitz* annimmt, sicher darauf zurückzuführen, daß dieselben aus Gründen, welche weiter unten auseinandergesetzt werden sollen, kein günstiges Objekt für die Beantwortung von Stoffwechselfragen darstellen. Weiterhin möchte ich aber aus eigenen Erfahrungen schließen, daß auch die Art der Herstellung solcher Extrakte von Bedeutung ist, und daß die nach den Angaben *Adlers*[46]) frisch hergestellten Präparate den fabrikfertigen in ihrer Einwirkung auf die Zellatmung überlegen sind. So konnte auch *Vollmer*[47]) nur eine schwache Wirkung derartiger Präparate auf die Atmung isolierter Kalbsdarmzellen feststellen, immerhin kam aber eine deutliche Förderung durch Ovo-, Thymo- und Thyreolutoglandole zum Ausdruck. Wir stehen hier erst am Anfang einer neuen Betrachtungsweise, und die Ergebnisse sind naturgemäß noch sehr lückenhaft; trotzdem zeigen aber schon jetzt die unternommenen Versuche, daß das Studium der Zellatmung dazu geeignet ist, für die wichtige Frage der Hormonwirkung im Organismus manche Antwort zu erteilen.

Im Zusammenhang mit pathologischen, intermediären Stoffwechsel-

vorgängen muß auch des *Diabetes* gedacht werden. Spielen doch hier Verschiebungen der Oxydationsverhältnisse, die sich gerade in der Zellatmung bemerkbar machen müßten, vielleicht eine entscheidende Rolle. Daß Problem, ob der Diabetes auf einer herabgesetzten Oxydationsfähigkeit oder einer vermehrten Zuckerbildung im Organismus beruht, ist bis heute nicht gelöst, und es ist zu erwarten, da daß auch für diese Fragen die Beobachtung der Zelloxydationen entscheidende Tatsachen beizubringen vermag. Die Untersuchungen, die bisher über diese Probleme mit Hilfe der Zellatmung angestellt wurden, sind noch sehr fragmentarischer Natur. Immerhin beleuchten aber verschiedene Beobachtungen die Zusammenhänge, welche zwischen Zellatmung und Diabetes bestehen und weisen uns auf ganz bestimmte Wege. So kommt *Lesser*[48]) auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schluß, daß der O-Druck in der Zelle „. . . eine Art Regulator des Zuckerstoffwechsels" darstellt und daß die überlebende Leber auf Sauerstoffmangel mit Zuckermobilisierung reagiert. Denselben Befund konnte *Masing*[49]) erheben, der weiter noch betont, daß verminderte Sauerstoffzufuhr dieselbe Wirkung ausübt wie Zusatz von Adrenalin. Von Wichtigkeit für verschiedene Zusammenhänge dürfte auch die Beobachtung *Warburgs* sein, daß Aceton schnell in lebende Zellen einzudringen vermag.

Neuerdings hat *Abderhalden*[50]) auf Grund seiner Versuche mit *Wertheimer* weitere Untersuchungen in der Diabetesfrage mit Hilfe der Zellatmung angeregt. Er fand daß die Größe der Sauerstoffatmung von roten Blutkörperchen in einem Fall von schwerem Diabetes stark herabgesetzt war. Diese Annahme des Sauerstoffverbrauches ist im Prinzip bereits früher am pankreaslosen Hund von *Berczeller*[51]) gefunden worden; sie ging mit einer noch stärkeren $CO_2$-Produktion einher. Worauf diese Verminderung der Atmungsintensität zurückzuführen ist, wissen wir bis heute nicht; möglich, daß auch hier eine dauernde Veränderung im Milieu, die mit der Störung im Mineralhaushalt (*Gigon*[52]) in Verbindung steht, seinen Einfluß ausübt. Die von *Abderhalden* gemachte Beobachtung, daß Zusatz von Hefeextrakt die Zellatmung wieder zu normaler Höhe ansteigen läßt, kann nach den neuesten Untersuchungen *Faerbers* und *Tellerias* jedoch nicht als spezifische Wirkung auf die Oxydationsvorgänge aufgefaßt werden. Vielmehr beruht die steigernde Wirkung — die sich nicht nur beim Diabetes, sondern auch sonst stets bei gewöhnlichem serumhaltigen Blut feststellen läßt — auf der Zunahme an Säure bei Zusatz des Autolysates.

Auch in betreff aller dieser hier angeschnittenenen Fragen kann erwartet werden, daß sie mit Hilfe des Insulins in weitgehendem Maße eine Aufklärung finden werden. Ich habe daher begonnen in Gemeinschaft mit *Petow* den Einfluß des Insulins auf die Zellatmung unter normalen und pathologischen Bedingungen zu studieren; wir werden

unsere Resultate demnächst an anderem Orte wiedergeben. Nach Abschluß dieser Arbeit erschien soeben die Veröffentlichung von *Neuberg, Gottschalk* und *Strauß* (Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 46), in welcher die Autoren zum erstenmal auch in vitro ein Eingreifen des Insulins auf den intermediären Kohlenhydratstoffwechsel zeigen konnten. Es gibt sich kund in der vermehrten Bildung von Acetaldehyd bei Zusatz von Insulin zu Leberbrei, also in der Vermehrung eines Abbauproduktes, das mit größter Wahrscheinlichkeit hier allein dem Zucker entstammt.

Wie sehr die Zellatmung mit dem Geschehen bei dem intermediären Stoffwechsel verknüpft ist, zeigt uns weiter auch das Studium der Avitaminose. An der Beriberikrankheit der Tauben vor allem konnten diese Zusammenhänge mit großer Deutlichkeit gezeigt werden. Für sie hat zuerst *Abderhalden*[54]) und seine Mitarbeiter und fast gleichzeitig *W. R. Hess*[55]) auf verschiedenen Wegen die bestehende Verminderung der Gewebsatmung nachgewiesen und ihr für die Ätiologie dieser Erkrankung eine entscheidende Rolle zugeprochen. Durch Vergleiche mit dem Mechanismus der Blausäurevergiftung hat besonders *Hess* die primäre Oxydationsfähigkeit der erkrankten Gewebe nachweisen können, und zwar stellt das Wesen der Avitaminose bei der Vogelberiberi nach ihm eine Verarmung an Oxydationsfermenten, und noch spezieller ausgedrückt, eine herabgesetzte Oxydasenfunktion dar. Er stützt seine Auffassung darauf, daß durch die einseitige Ernährung mit poliertem Reis zwar die Brennmaterialien in genügender Anzahl zugeführt werden, aber die zum Abbau notwendigen Katalysatoren bei einer derartigen Nahrung fehlen. Es handelt sich also um eine ,,Koordinationsstörung im Ineinandergreifen der einzelnen Phasen der oxydativen Dissimilationsprozesse“. Auch in der therapeutischen Beeinflußbarkeit dieser Krankheit findet die Auffassung von einer primären Schädigung des Gaswechsels in den Zellen eine Stütze. So konnte *Lipschitz*[56]) durch Tyramin, welches, wie er gezeigt hat, eine spezifisch-dynamische Steigerung der Atmung von Muskelzellen hervorruft, die Symptome der Beriberikrankheit bei Tauben zurückdrängen und nach den soeben erschienenen Untersuchungen von *Rohr* (Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **129**) muß sogar eine stoffliche Beziehung zwischen Atmungskatalysator und B-Faktor angenommen werden. Es dürfte also durch die direkte Beeinflussung der Zellatmung derselbe Effekt erzielt werden, welcher nach *Abderhalden*[57]) noch unbekannten Stoffen aus Hefe oder Kleie zukommt. Es darf allerdings nicht verschwiegen werden, daß die Auffassung einer primären Oxydationsschädigung auch bestritten wird. So faßt sie *Gröbbels*[58]) nicht als direkte Avitaminosewirkung, sondern durch relativen Hungereffekt der Zelle bedingt auf.

Völlig im Dunkeln sind wir noch über die Rolle, welche die Zellatmung für die Geschwülste im menschlichen Körper spielt. Es ist zwar anzunehmen, daß sie als Ganzes genommen einen starken Sauerstoffverbrauch aufweisen, der vielleicht auf ihre Umgebung nicht ohne Einfluß ist und durch O-Entziehung eine gewisse Widerstandslosigkeit des angrenzendes Gewebes hervorruft; ob die einzelne Zelle aber innerhalb des Verbandes eine erhöhte Atmung aufweist, muß dahingestellt bleiben. Bemerkenswert bleibt hier nur die Angabe von *Loeb*[59]), der den Sauerstoffverbrauch einer überlebenden Hundeleber bei Durchblutung mit dem Blute eines tumortragenden Hundes bedeutend erhöht fand. Die Bedeutung der neuesten Forschungsergebnisse *Warburgs* und *Minamis*[60]) in dieser Richtung in bezug auf Carcinomgewebe lassen sich heute noch nicht übersehen. Sie fanden, daß beim Carcinom eine Zuckerspaltung in Milchsäure stattfindet und daß die Energie, die hierfür nötig ist von derselben Größenordnung ist, wie die welche bei der Sauerstoffatmung frei wird. *Warburg* betont aber, daß die Glykolyse selbst mit der Sauerstoffatmung in keinem Zusammenhang steht. Eine andere Möglichkeit ventiliert *Lipschitz*[61]). Er meint, daß das Carcinom vielleicht durch „. . . Wirkung eines endogen gebildeten Stoffes von Hydroxylaminstruktur, z. B. aus Eiweißspaltprodukten“, die unter dem Einfluß der Zellatmung entstehen könnten, zustande kommt. Nicht der Wahrscheinlichkeit entbehrt diese seine Hypothese in betreff der Blasentumoren bei Anilinarbeitern. Denn hier ist es bei dem ständigen Kontakt dieser Stoffe und ihrer Resorption im Körper wohl möglich, daß das Nitrophenylhydroxylamin, welches, wie er zeigte, für die Blasenschleimhaut der Kaninchen nicht indifferent ist, Reizerscheinungen hervorruft, die sich im Auftreten von Geschwülsten äußern.

Auch für die Therapie bietet das Studium der Zellatmung wichtige Anhaltspunkte. Im Vordergrunde steht hier sowohl für medizinische als auch für Fragen der Biologie das Verhalten der Zellatmung gegenüber Röntgen- und Radiumstrahlen. Zu einem abschließenden Urteil dieser Erscheinungen können wir heute schon aus dem Grunde nicht gekommen sein, weil das Problem einer einheitlichen Dosierung der Röntgenstrahlen noch ihrer Lösung harrt und auf die subtilen Atmungsvorgänge naturgemäß auch kleinste Stromschwankungen schon große, evtl. sogar umkehrende Wirkungen auszuüben vermögen. Jedoch ist mit dem Beweis einer Beeinflußbarkeit der Zellatmung überhaupt nach bestimmter Richtung hin schon viel gewonnen. Die Wirkung, welche durch Röntgenstrahlen auf die Oxydationsprozesse in der Zelle ausgeübt werden, müssen nach den Untersuchungen *Ellingers* und *Gans*'[61]) im wesentlichen als durch Katalysatorveränderung bedingt aufgefaßt werden. Nach ihrer Ansicht ist analog den Vorgängen bei der echten Phosphorescenz die durch Bestrahlung hervorgerufenen Elektronen-

emission des Katalysators als wirksames Prinzip anzusprechen bei der Förderung, und die Spätwirkung der Röntgenstrahen wäre damit zu erklären, daß der FeCl-Komplex des Katalysators in Phosphorescenz versetzt wird, welche zeitlich die eigentliche Bestrahlung überdauert. Es ist interessant und mit meiner oben geäußerten Auffassung von der Bedeutung des Milieus für die Zellatmung übereinstimmend, daß sie bei Gegenwart von Puffern eine Einschränkung der fördernden Wirkung der Röntgenstrahlen fanden, die sogar bei Pufferkonzentrationen von $^1/_{20}$ mol. und darüber fast völlig aufgehoben werden konnte. Das Ausmaß der Förderung oder Hemmung überhaupt ist nach *Ellinger* von der Kombination: chem. Beschaffenheit des Katalysators und Strahlendosis abhängig. Für therapeutische Fragen ist es ferner interesant, daß mit 10 proz. Thoriumlösung eine Sensibilisierung für Röntgenstrahlen erreicht wird, die sowohl eine Steigerung der Schnelligkeit als auch der Stärke der Zellatmung im Gefolge hat. Hat man doch letzthin aus ähnlichen Erwägungen heraus versucht, Tumoren durch Injektion metallhaltiger Lösungen für Röntgenstrahlen zu sensibilisieren. Und schließlich beansprucht die Beobachtung von *Gans*[63]) Beachtung, der nachweisen konnte, daß die Röntgenempfindlichkeit normaler wie pathologisch veränderter Haut um so stärker ist, je größer ihr Sauerstoffverbrauch ist. Es besteht also ein Parallelismus auch zwischen Röntgenwirkung und Gewebsatmung. Dagegen scheint beim Zustandekommen der Strahlenempfindlichkeit bei pflanzlichen Keimungsvorgängen nach *Pétry*[64]) die Zellatmung keine direkte Rolle zu spielen, da diese sich unterdrücken läßt, ohne daß ein Einfluß auf die Röntgenempfindlichkeit ausgeübt würde.

Zum Schluß sei noch darauf hingewiesen, welche Bedeutung einerseits die Zellatmung im Blute hat, und welche Rolle andererseits das Blut für das Geschehen der Zellatmung im Organismus spielt. Auf diese Fragen ist bereits oben verschiedentlich hingedeutet worden. Die Hauptaufgabe des Blutes für das Zustandekommen oxydativer Prozesse dürfte darin liegen, daß es den molekularen Sauerstoff der Atmosphäre zu den Gewebszellen befördert und so den Kontakt zwischen der Außenwelt und dem funktionellen Geschehen in den Organen herstellt. Denn daß der oxydative Stoffwechsel des Blutes selbst eine wesentliche Rolle für den Gesamtstoffwechsel spielt, ist bei seiner geringen Intensität nicht anzunehmen. *Tigerstedt* hat berechnet, daß 1 kg Gewebe pro Stunde durchschnitlich 0,5 g Sauerstoff verbraucht. 70 ccm Blut = 1 kg beanspruchen dagegen nach *Warburg*[65]) nur 6 mg O, so daß die Oxydationen der Blutzellen nur etwa 1% der Gesamtoxydationen ausmachen.

Die Frage, ob menschliche rote Blutkörperchen überhaupt eine eigene Atmung aufweisen, hat lange nicht ganz unberechtigtem Zweifel

unterlegen, denn die Beobachtungen haben sich in diesem Punkte widersprochen. Bei kernhaltigen Blutkörperchen, z. B. der Vögel, läßt sich eine meßbare Atmung immer feststellen, dagegen sind die Ausschläge bei kernlosen Erythrocyten meist so klein, daß sie nicht verwertbar sind. Beim Menschen gesellt sich noch die Schwierigkeit hinzu, daß eine echte Atmung durch Verbrauch des Hämoglobinsauerstoffes vorgetäuscht werden kann und andererseits nach Verbrauch desselben sich die physiologischen Grundlagen so verändert haben, daß Rückschlüsse auf das Verhalten in vivo sehr schwierig sind. So habe ich in Versuchen über Glykolyse gemeinsam mit *Rubino* Messungen der $O_2$-Atmung roter Blutkörperchen nach der *Warburg*schen Methode angestellt und in einzelnen Fällen Ausschläge erhalten, ohne daß es ersichtlich war, wie diese im Gegensatz zu dem negativen Befunde bei der Mehrzahl der Fälle bei vollkommen gleicher Versuchsanordnung zustande kamen. Auch *Warburg* betont, daß sich beim Menschen ein echter oxydativer Stoffwechsel der Blutkörperchen mit Sicherheit nicht feststellen läßt, dagegen hat er bewiesen, daß im Prinzip ein solcher bei kernlosen Erythrocyten sonst sehr wohl besteht. Er fand, daß bei jungen Kaninchen die Ausschläge verhältnismäßig groß sind, und daß der Sauerstoffverbrauch parallel mit der Polychromasie zunimmt. Überhaupt atmen junge Blutzellen stärker als alte. Das kommt möglicherweise auch praktisch bei Blutkrankheiten mit lebhafter Regeneration (besonders pathologischer) zum Ausdruck, so daß ein Teil des $O_2$, der eigentlich zu den Geweben geführt werden sollte, diesen entzogen wird. So konnte schon bei experimentellen Anämien *Morawitz*[66]) einen starken Sauerstoffverbrauch im Blute feststellen. Es ist jedoch nach den Untersuchungen *Onakas*[67]) nicht anzunehmen, wie das häufiger geschehen ist, daß eine derartige Verstärkung der Atmung auf die Leukocyten zürückzuführen ist. Dagegen scheint die Gesamtsauerstoffzehrung an die Intaktheit der Blutplättchen gebunden zu sein.

Trotz des Bestehens einer Atmung muß aber gesagt werden, daß für die Vorgänge im menschlichen Organismus die Sauerstoffzehrung der Blutkörperchen wahrscheinlich keine große Rolle spielt, und daß im Zusammenhang damit ein oxydativer Abbau von Stoffen größeren Umfanges im Blute nicht stattfindet.

---

## Literatur.

[1]) *Hirschwald*, 1885. — [2]) Ergebn. d. Physiol. **20**. 1920. — [3]) Ber. d. Dtsch. chem. Ges. **54**. — [4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **70**; Arch. f. d. ges. Physiol. **154** u. **158**. — [5]) Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **125**. — [6]) Ber. d. Dtsch. chem. Ges. **34**. — [7]) Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **123**. — [8]) Bioch. Zeitschr. **34**. — [9]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **170**. — [10]) Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **100**. — [11]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **196**. — [12]) Dtsch. med. Wochen-

schrift 1923. — [13]) Bioch. Zeitschr. **119**. — [14]) Bioch. Zeitschr. **134**. — [15]) Klin. Wochenschr. 1923. — [16]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **170**. — [17]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **170**. — [18]) Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **123**. — [19]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **199**. — [20]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **191**. — [21]) Leçons sur les phénomènes de la vie. Paris 1885. — [22]) Ann. d. sciences nat botan. 1886. — [23]) Jena 1903. — [24]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **66**. — [25]) Bioch. Zeitschr. **51, 60, 70** und Dtsch. med. Wochenschr. 1916. — [26]) Ergebn. d. Physiol. **14**. — [27]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **155** und Bioch. Zeitschr. **119**. — [28]) Arch. intern. de Pharmacodyn. **15**, 17 und Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **129** ff. — [29]) Zietschr. f. allg. Physiol. **5** und Die Narkose. Springer 1919. — [30]) Ergebn. d. Physiol. **14**. — [31]) Skand. Arch. **22, 23, 29**. — [32]) Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **70**. — [33]) Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **109**; *Lipschitz* und *Gottschalk*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **191**. — [34]) Bioch. Zeitschr. 1923. — [35]) Bioch. Zeitschr. **128**. — [36]) Jahrhundertfeier dtsch. Naturforsch. u. Ärzte. — [37]) Dtsch. med. Wochenschr. 1921. — [38]) Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **24**. — [39]) Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **116**. — [40]) Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **113**. — [41]) Klin. Wochenschr. **1**. — [42]) Klin. Wochenschr. 1923. — [43]) Klin. Wochenschr. 1923. — [44]) Arch. f. exp. Pharmakol. u. Pathol. **95**. — [45]) Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **119**. — [46]) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. **86** u. **91**. — [47]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **96**. — [48]) Zit. nach *Masing*. — [49]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **86** u. 91. — [50]) Klin. Wochenschr. 1922. — [51]) Bioch. Zeitschr. **90**. — [52]) Klin. Wochenschr. **12**. — [53]) Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. — [54]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **21, 22**. 1920. — ferner Hoppe-Seylers Weitschr. f. physiol. Chem. 1922. — [55]) Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **119**, 117. — [56]) Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **124**. — [57]) S. a. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **122**. — [58]) Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **122**. — [59]) Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **89**. — [60]) Klin. Wochenschr. 1923. — [61]) Klin. Wochenschr. 1923. — [62]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **95** und Klin. Wochenschr. 1923. — [63]) Klin. Wochenschr. **1**. — [64]) Bioch. Zeitschr. **119**. — [65]) Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **59**.

---

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Leipzig. [Direktor: Prof. Dr. *S. Garten* †.])

# Ein Beitrag zur experimentellen Veränderung des Tachogramms.

Von

Dr. med. **Werner Lueg,**

Assistent am Institut.

Aus den Beobachtungen *Gartens* und *Kleinknechts*[1]) ging hervor, daß durch Kompression des Oberarmes mit der *Recklinghausen*schen Manschette eine Deformierung der Pulskurve auftrat, und zwar bereits bei verhältnismäßig niedrigem Manschettendruck. Die Verfasser stellten die Überlegung an, daß eine solche Armkompression auch in der Kurve der Stromgeschwindigkeit einschneidende Änderungen hervorrufen müsse. Ist der Arm soweit abgeschnürt, daß kein oder fast kein nennenswerter venöser Abstrom mehr eintritt, so muß die infolge der Pulswelle bedingte Einströmung bis zum Auftreten der nächsten Pulswelle eine Rückströmung veranlassen. Es wurde nun die Frage aufgeworfen, ob es tatsächlich gelingt, bei einer gewissen Kompression der abführenden Venen eine merkliche Zunahme des Rückstromes mit Hilfe des in der Tachographie zur Verfügung stehenden Mittels festzustellen. *Fick*[2]) hat zuerst den Volumenpuls mit der Stromgeschwindigkeit in Beziehung gesetzt. Er registrierte die Volumenschwankungen im Vorderarm und überlegte, daß, wenn die Geschwindigkeit, mit der das Blut aus den Venen ausströmt, konstant ist, eine Annahme, deren Richtigkeit *Garten* später[2]) über allen Zweifel erhoben hat, ohne Schwierigkeit aus der Volumenpulskurve das Tachogramm durch mathematische Konstruktion abgeleitet werden kann. Die Geschwindigkeit der Volumenänderung oder der erste Differentialquotient der Volumenpulskurve nach der Zeit ist proportional der Geschwindigkeit der arteriellen Strömung durch den Vorderarm. *v. Kries*[3]) ging der Schwierigkeit der mathematischen Konstruktion aus dem Wege, dadurch, daß er mit Hilfe seiner Gasflammenmethode die Geschwindigkeit direkt verzeichnete. *O. Frank*[2]) hat auf Grund seiner theoretischen Betrachtungen einwandfrei festgestellt, daß bei seiner Anordnung mit

der *Frank*schen Kapsel dieselbe bei geschlossener Seitenluft Druckschwankungen registrierte. War dagegen genügend Seitenluft vorhanden, so schrieb der Apparat den ersten Differentialquotienten des Volumenpulses.

Die so erhaltene Kurve gibt nun keineswegs ein unmittelbares Bild der Strömungsgeschwindigkeit in der zuführenden Arterie, vielmehr stellt sie lediglich, wie schon *v. Kries*[3]) in seiner grundlegenden Arbeit ausgeführt hat, die Geschwindigkeit der Änderung des Gesamtvolumens (z. B. des Armvolumens) dar, d. h. also, mathematisch gesprochen, den Differentialquotienten des Volumens nach der Zeit $\frac{dV}{dt}$. Wie ebenfalls schon *v. Kries* gezeigt hat, geht in diesen Differentialquotienten nicht nur die (arterielle) Einflußgeschwindigkeit, sondern auch die (venöse) Abflußgeschwindigkeit ein. Ist die Zuflußgeschwindigkeit größer als die Abflußgeschwindigkeit, so wird das Armvolumen steigen, wir erhalten positive Werte für die Änderung des Armvolumens, ist dagegen die Zuflußgeschwindigkeit geringer als die Abflußgeschwindigkeit, so wird das Armvolumen sinken, und das Tachogramm müßte eine negative Geschwindigkeit anzeigen. Mathematisch drückt sich das, wenn wir nach *v. Kries* die arterielle Stromstärke mit $s$, die venöse mit $v$ bezeichnen, durch die Gleichung aus

$$\frac{dV}{dt} = s - v\,.$$

Dabei ist $s$ eine variable Größe, da die Stromstärke in den Arterien innerhalb einer Pulsperiode wechselt; $v$ dagegen kann bei unbehindertem, venösem Abstrom als eine Konstante betrachtet werden. Wollen wir aus der Kurve, welche durch die Gleichung dargestellt wird, Schlüsse über die absoluten Werte von $s$ machen, so müssen wir $v$ kennen, also die Stromstärke, mit welcher das Blut durch die Venen aus dem Bereiche des Plethysmographen herausgeschafft wird, experimentell bestimmen. Dagegen gibt die Tachogrammkurve, wenn $v$ konstant angenommen wird, natürlich unmittelbar ein relatives Maß für die jeweilige Stromstärke in den zuführenden Arterien. Der gemessene Wert $\frac{dV}{dt}$ unterscheidet sich ja von der arteriellen Stromstärke $s$ nur durch einen konstanten Summanden $v$, es ist $s = \frac{dV}{dt} + v$. Um nun mit Hilfe der Tachogrammkurve tiefer in die Einzelheiten des Bluttransportes bei unbehindertem und bei mehr oder weniger beschränktem venösem Abfluß einzudringen, bin ich folgendermaßen verfahren: Es wurden zunächst mit der weiter unten zu beschreibenden Versuchsanordnung mehrere Geschwindigkeitskurven registriert und dann auf der gleichen Schreibfläche die Nullage des registrierenden Instruments

eingezeichnet. Ich erhielt die Nullinie dadurch, daß ich während des Umlaufs der Registriertrommel eine seitliche Öffnung an dem Plethysmographen freigab, die so weit war, daß die das Tachogramm verzeichnende Membran keinerlei Ausschläge mehr zeigte. Diese Stellung der Membran entspricht, wie leicht einzusehen ist, dem Zustand, bei dem das gesamte Armvolumen konstant ist, also sich weder im positiven noch negativen Sinne ändert, mathematisch ausgedrückt: $V$ konstant oder $\frac{dV}{dt} = 0$. Wie sich aus der Gleichung $\frac{dV}{dt} = s - v$ unmittelbar ablesen läßt, muß aber, wenn $\frac{dV}{dt} = 0$ ist, $s$ gleich $v$ werden. Das heißt also: die von mir aufgenommene Nullinie gibt den Stand der registrierenden Membran an, den sie in dem Augenblicke einnimmt, wenn die arterielle Stromstärke gleich der venösen ist. Alle Punkte der Kurve, die oberhalb dieser Nullinie liegen, entsprechen einer größeren Stromstärke in den Arterien, alle unterhalb dieser Linie gelegenen Kurvenpunkte dagegen einer geringeren Stromstärke in den Arterien als in den Venen. Will man nun, von diesen Kurven der relativen Stromstärke (arterielle Stromstärke bezogen auf venöse Stromstärke) ausgehend, einen Rückschluß auf die *absoluten* Verschiebungen der Blutsäule machen, so muß man zunächst aus dem Tachogramm die Volumenkurve ableiten, also den von *Fick*[2]) (vgl. S. 176) eingeschlagenen Weg in umgekehrter Richtung zurücklegen. Ich habe diese Ableitung in der Weise ausgeführt, daß ich mit dem Planimeter die Flächen ausmaß, welche die Zacken der Kurve ober- und unterhalb der Nullinie mit dieser letzteren umschließen. Erstreckt man diese Flächenausmessung jedesmal über die Länge einer ganzen Strompulswelle, nimmt also, mathematisch gesprochen, das Integral zwischen den Grenzen $O$ und $P$, wenn $O$ den Anfang und $P$ den Endpunkt einer Pulswelle bezeichnet, so erhält man eine Anzahl positive (d. h. über der Nullinie liegende) und negative (unter der Nullinie liegende) Flächenwerte. Positive Flächenwerte bedeuten, daß die Blutmenge in den Arterien größer, negative Flächenwerte, daß sie in den Arterien kleiner als in den Venen ist. Will man über die absolute Größe der Volumenschwankungen Aufschluß gewinnen, so muß man bedenken, daß man zunächst einmal ein der Stärke des Abstromes in den Venen entsprechendes Blutquantum auch in den Arterien mit konstanter Geschwindigkeit sich fortbewegend annehmen kann. Zu dieser Blutmenge addiert sich dann, solange die Stromstärke in den Arterien größer ist als in den Venen, ein weiteres Blutquantum, das der größeren Stromstärke entspricht, ebenso wie ein bestimmtes Blutquantum von diesem „mittleren“ Blutgehalt der Arterien in Abzug zu bringen ist, solange die Stromstärke in den Arterien kleiner ist als in den Venen. Die Größe dieser einzelnen,

algebraisch sich summierenden Posten findet man leicht auf Grund der Überlegung, daß es sich ja um einen im ganzen stationären Zustand handelt, daß also das Volumen des untersuchten Armes auf die Dauer weder zu- noch abnimmt. Die positiven und negativen Schwankungen der in den zuführenden Arterien enthaltenen Blutmenge müssen sich also im Verlauf eines Pulses gerade aufheben. Findet man also, wie das bei unbehindertem venösen Abfluß tatsächlich der Fall ist, daß die positiven Werte der Flächenausmessung die negativen überwiegen, so entspricht die (hier positive) Differenz zwischen beiden der konstanten Stärke des Abstroms in den Venen, bezogen auf die Dauer einer Pulswelle; sie gibt also ein relatives Maß für die Blutmenge, die während der Dauer eines Pulses den vom Plethysmographen umschlossenen Arm verläßt. Um diese ,,mittlere" Blutmenge schwankt nun die von der Arterie zugeführte Blutmenge im positiven und negativen Sinne herum in einer Weise, die aus der Tachogrammkurve abzuleiten ist, denn diese Schwankungen um die mittlere Blutmenge sind es ja gerade, die zu Schwankungen des gesamten Volumens und damit zur Entstehung nicht nur des ,,Volumenpulses", sondern auch des ,,Strompulses" führen.

Meine Untersuchung hat nun genauere Aufschlüsse darüber gebracht, wie sich diese der konstanten Stärke des venösen Abflusses entsprechende Blutmenge bei zunehmender Abschnürung des Armes ändert. Wie zu erwarten war, hat sich gezeigt, daß mit wachsender Kompression des Armes durch die *Recklinghausen*sche Manschette der konstante Abstrom immer kleiner und kleiner wird, bis er bei einem bestimmten Manschettendruck ganz aufhört. Das drückt sich in der Kurve dadurch aus, daß die Summe der positiven Flächenwerte und die Summe der negativen Flächenwerte sich einander immer mehr nähern, bis sie schließlich gleich werden. Es hat also in diesem Momente der kontinuierliche Abstrom ganz aufgehört, die gesamte Blutbewegung erfolgt in Form periodischer Schwankungen. Es wäre jedoch falsch, nun noch den weiteren Schluß ziehen zu wollen, daß jetzt der venöse Abfluß vollkommen versperrt wäre. Denn — um es nochmals zu betonen — das Tachogramm mißt nur die Geschwindigkeit der Volumenänderung des gesamten Armes, und in dieser Messung ist die Blutbewegung in den Arterien und die in den Venen unlösbar miteinander verschmolzen. Die Kurven können also keinerlei Aufschluß darüber geben, in welcher *Richtung* der Abstrom erfolgt. Es ist zwar möglich, daß ein mehr oder weniger großer Teil des mit jeder Pulswelle in die Arterien hineingeworfenen Blutes durch Reflexion in den abgeschnürten Venen wieder zurückgeworfen wird und rückläufig durch die Arterien abströmt. Bewiesen werden könnte das aber nur durch anderweitige experimentelle Feststellungen. Vergegenwärtigt man sich

die mechanischen Verhältnisse im Gefäßsystem eines abgeschnürten Gliedes, so wird man wohl zu der Annahme neigen, daß der Durchtritt des Blutes durch die gestauten Venen derartig erschwert ist, daß bei einer bestimmten Kompression nur noch auf der Höhe des arteriellen Pulsdruckes eine geringe Blutmenge hindurchgepreßt werden kann, während der größte Teil des eingetriebenen Blutes nach der Arterie reflektiert wird. Den für diesen Zustand erforderlichen Manschettendruck habe ich feststellen können. Wieviel Blut den Arm dabei rechtläufig durch die Venen und wieviel rückläufig durch die Arterien verläßt, muß eine offene Frage bleiben.

Bei sehr starker Kompression des Armes konnte auch der Fall eintreten, daß die bei der Ausmessung erhaltenen negativen Flächenwerte die positiven übertrafen. Das bedeutet, daß während jeder Pulswelle mehr Blut aus dem Arm herausgetrieben als hineingeworfen wurde. Dieser Zustand kann natürlich nur vorübergehend sein, da er zu einer fortschreitenden Entleerung des gesamten Gefäßgebietes im Arme führen muß. Man wird sich wohl in diesem Falle vorstellen müssen, daß die mit jedem Pulse eindringende Blutmenge jedesmal fast vollständig wieder zurückgeworfen wird und überdies noch ein gewisses Blutquantum aus den gestauten Venen austreibt.

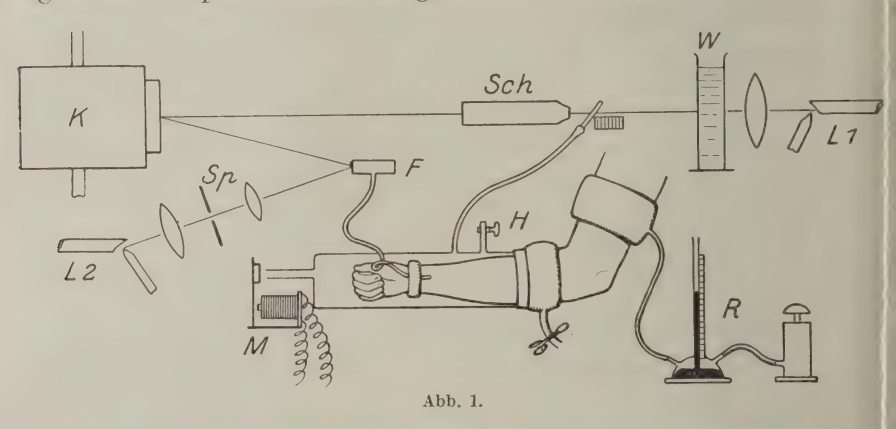



Abb. 1.

Die Versuchsanordnung war im einzelnen folgende: Bei der für unsere Zwecke schlechten Beschaffenheit des Leuchtgases und vor allem wegen der Schwierigkeit der Einstellung einer genauen Nullage nahm ich von der direkten Flammenregistrierung Abstand. Nach weiteren orientierenden Versuchen mit der *Frank*schen Kapsel entschloß ich mich, den größeren *Garten*schen Schallschreiber ([4], [5], [6]) zu verwenden, der für meine Zwecke eine genügende Empfindlichkeit zeigte und trotz der niedrigen Zahl seine Eigenschwingungen die Tachogrammkurven hinreichend getreu registrierte. Die Anordnung wurde folgendermaßen zusammengestellt (s. Abb. 1). Die Druck-Pulskurve wurde mit der *Frank*schen Kapsel und das Tachogramm von demselben Arm der Versuchsperson mit dem angegebenen Schallschreiber aufgenommen. Ich verwandte einen Glasarm von 2300 ccm Raum-

inhalt. Der Arm der Versuchsperson verdrängte etwa 1000 ccm Wasser. Der schädliche Raum wurde durch Einführen von kleinen paraffinierten Korkstücken auf 600 ccm verkleinert. Die Abdichtung erfolgte durch eine aufblasbare Gummimanschette. Von der Bogenlampe (L 1) wurde das Licht unter Vorschalten eines Wasserkastens durch den Schallschreiber (Optik: Zeiss Apochromat und Kompensationsokular) auf das Kymographion (K) geworfen. Die Ableitung des Tachogramms erfolgte von einer Öffnung des Glasarmes, in der ein Rohr von der lichten Weite 6 mm steckte. Neben diesem war noch ein zweites Glasrohr angebracht mit dem Hahn (H), der so eingestellt wurde, daß man den deutlichen Umschlag des Plethysmogramms in das Tachogramm erkennen konnte. Ein wichtiger Punkt war die Einstellung einer Nullinie während der Aufnahme. Dieses konnte nur durch Öffnen eines Seitenrohres erreicht werden. Zu diesem Zwecke wurde während der Aufnahme eine Seitenöffnung freigegeben, die so groß war, daß sich nach ihrer Öffnung auf die Seifenmembran keine Druckwirkung mehr bemerkbar machte. Ich brachte also vorn am Glasarm ein Glasrohr von der lichten Weite 10 mm an, das durch eine festaufsitzende, durch eine Feder fixierte Gummimembran verschlossen war. Die Auslösung bei (M) erfolgte elektromagnetisch während der Aufnahme vom Kymographion aus[5]). Der Oberarm wurde mit einer breiten *Recklinghausen*schen Manschette, die mit dem Riva-Rocci-Blutdruckapparat (R) in Verbindung stand, komprimiert. Die Entfernung vom Spalt bis zur Schallkammer war 148 cm, Schlauchlänge vom Glasarm bis zur Schallkammer 47 cm.

Zur Beleuchtung der *Frank*schen Kapsel für die Druck-Pulskurve diente die Bogenlampe (L 2), die durch ein Linsensystem und Spalt (Sp) das Spiegelchen beleuchtete. Die Entfernung vom Kymographion bis zur *Frank*schen Kapsel betrug 132 cm. Schlauchlänge von *Frank*scher Kapsel bis zur Arteria radialis 45 cm außerhalb des Glasarmes und 31 cm innerhalb des Glasarmes. Um die Aufnahmen möglichst ruhig ohne Zitterbewegung zu bekommen, wurde der Glasarm frei schwebend in einem Gestell aufgehängt und für eine gute Temperierung des Untersuchungsraumes gesorgt. Für die Seifenmembran kamen Lösungen nach *Boys* und *Plateau* zur Verwendung[6]).

Insgesamt wurden von 3 Personen Aufnahmen gemacht. Zur Ersparung von photographischem Material wurden die systematischen Serienuntersuchungen an 1 Person (B) vorgenommen und die übrigen Personen zur Kontrolle der Ergebnisse verwandt. Die Kurven wurden in etwa 10facher Vergrößerung projiziert und aufgezeichnet. Das Ausmessen der Kurven erfolgte nach dem Prinzip der harmonischen Analyse mit dem Planimeter[8]). Der Volumenpuls wurde so aus dem Geschwindigkeitspuls durch mechanisches Integrieren ermittelt, bezogen auf eine Nullinie, die der Bedingung $s$ gleich $v$ entspricht. Von einer Wiedergabe zahlreicher Kurven als Versuchsresultate kann hier abgesehen werden, da sich das Wesentliche, nämlich die Änderung der konstanten Stromgeschwindigkeit, erst durch Messung aus den Kurven ermitteln läßt.

*Erklärung der Kurven.*

Versuchsperson B. Blutdruck R. R. 120 mm Hg. Kurve 1 zeigt normales Tachogramm mit gleichzeitig geschriebener Druckpulskurve zum Vergleich. Zeitschreibung $^1/_5$ Sekunde (*Jaquet*). Bei Beginn der

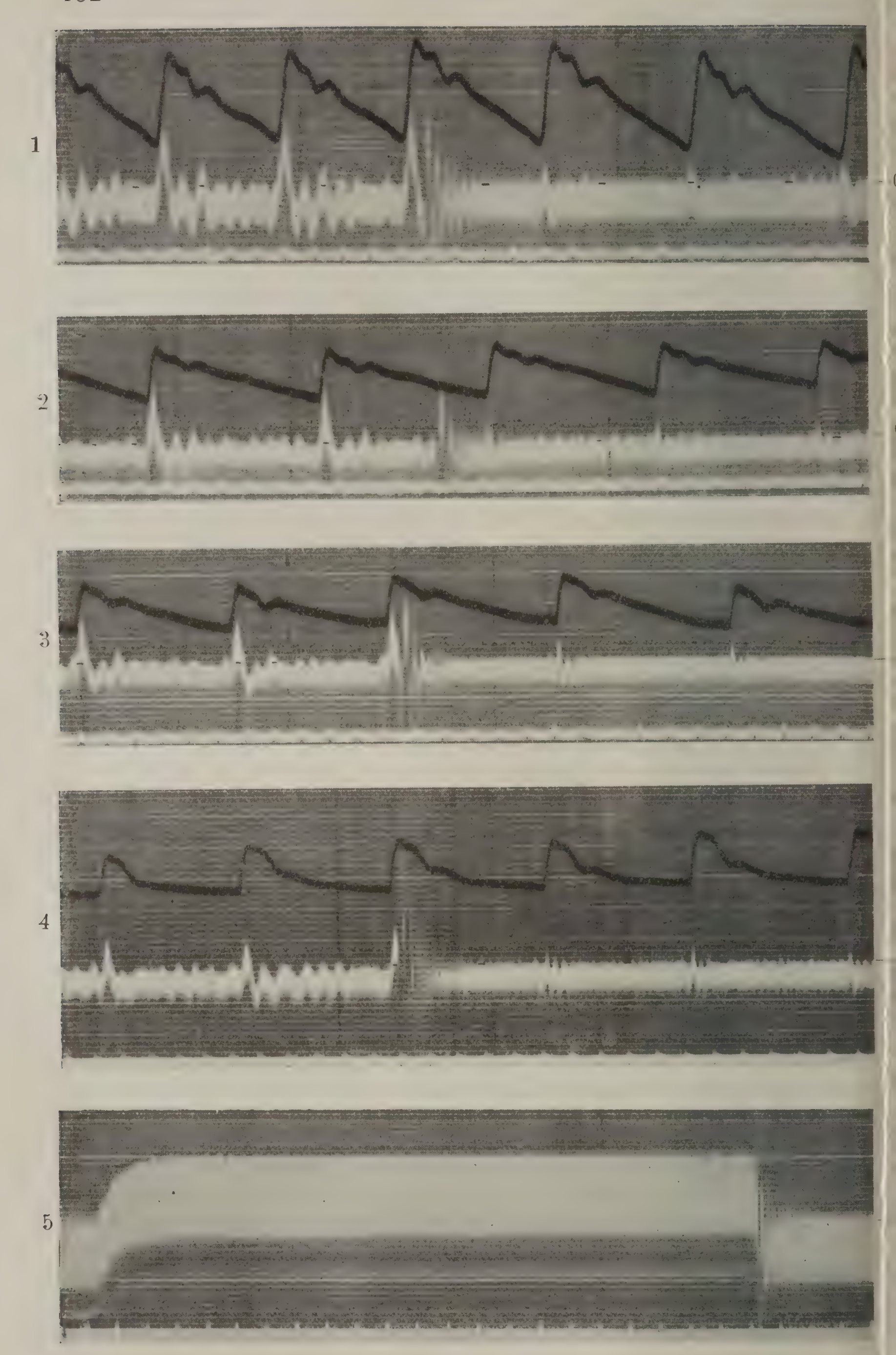



Abb. 2—6.

Einstellung der Nullinie ist ein starker Ausschlag der Tachogrammkurve zu erkennen. Bei Auslösung des Elektromagneten entsteht ein Ton, dessen Registrierung durch die Seifenblase nicht auszuschließen war. Bei Annahme der eingezeichneten Nullinie hat sich aus der Tachogrammkurve für den mittleren Abschnitt nach oben ein Flächenwert von 215, nach unten von 40 ergeben. Nach den früher angestellten Überlegungen folgt daraus, daß sich die Menge des mit konstanter Geschwindigkeit durch den Arm bewegten Blutes zu den mit größerer resp. geringerer Geschwindigkeit bewegten Blutmengen verhält wie $(215 - 40) : 40 = 175 : 40$.

Kurve 2. Kompression des Oberarmes auf 60 mm Hg. Oberhalb der Nullinie liegt ein Planimeterwert von 207, unterhalb von 29. Das Verhältnis beträgt hier sogar 178 : 29. In diesem Falle scheinen durch die Kompression die Schwankungen in den Arterien im Verhältnis zur gesamten Blutmenge sogar größer geworden zu sein.

Kurve 3. Kompression des Oberarmes auf 70 mm Hg. Oberhalb der Nullinie liegt ein Planimeterwert von 87, unterhalb von 98. Die Differenz zwischen positiven und negativen Werten beträgt hier $-11$, d. h. der Arm verliert während einer Pulswelle an Volumen. Die weitaus überwiegende Menge des gesamten bewegten Blutes wird aber jetzt pulsatorisch vor- oder zurückgetrieben, da nur $^{11}/_{87}$ oder rund $^{1}/_{8}$ als dauernd bestehen bleibender Verlust anzusehen sind.

Kurve 4. Kompression des Oberarmes auf 90 mm Hg. Oberhalb der Nullinie liegt ein Planimeterwert von 46, unterhalb von 92. Also ist die Summe der einströmenden Blutmengen kleiner als die Summe der ausfließenden. Bei diesem Versuch kam es also bei einer Kompression von etwa 70 mm Hg zu ungefährer Gleichheit des Volumens der pulsatorisch aus- und einströmenden Blutmengen (vgl. Kurve 3).

*Garten* und *Kleinknecht*[1]) fanden eine deutliche Veränderung der Pulskurve bei einem Druck von 82 mm Hg bei derselben Versuchsperson, die für meine Versuche diente. Die Änderung des Tachogrammes tritt hier also schon bei einem niedrigeren Druck auf als die des Druckpulses. Bei stärkerer Kompression beobachtet man häufig, daß vor der Hauptzacke der Geschwindigkeitskurve eine Erhebung auftritt, die auch schon vorher sichtbar war*), aber erst bei stärkerer Kompression deutlich in Erscheinung trat. Stichproben bei zwei anderen Versuchspersonen führten zu denselben Ergebnissen. Das Gleichwerden der pulsatorisch ein- und ausströmenden Blutvolumina bei B. lag stets bei Kompressionsdruckwerten zwischen 70 und

*) Diese Zacke der Geschwindigkeitskurve läßt sich vielleicht dadurch erklären, daß durch die eindringende Pulswelle der Druck der *Recklinghausen*-Manschette überwunden wird und vorübergehend ein größeres Blutvolumen in den Arm eintritt.

80 mm Hg. Leicht auftretende Schwankungen erklären sich wohl aus leichten Blutdruckdifferenzen, die ja bei 2 Messungen häufig in geringem Maße zutage treten. In der nachstehenden Tabelle gebe ich einen Überblick über die Versuchsprotokolle.

Versuchsperson B. R. R. 120 mm Hg.

| Datum | Kompression in Hg. | Summe der positiven Flächenwerte | | Summe der negativen Flächenwerte |
|---|---|---|---|---|
| 12. III. 1923 | 0 | 215 | > | 40 |
| | 60 | 207 | > | 29 |
| | 70 | 87 | < | 98 |
| | 90 | 46 | < | 92 |
| 27. IV. 1923 | 0 | 236 | > | 59 |
| | 67 | 93 | ≧ | 89 |
| | 85 | 52 | < | 95 |
| | 90 | 39 | < | 106 |
| 14. III. 1923 | 0 | 189 | > | 49 |
| | 77 | 79 | < | 92 |
| | 82 | 59 | < | 102 |
| 7. III. 1923. | 0 | 189 | > | 37 |
| | 55 | 97 | > | 46 |
| | 60 | 95 | > | 51 |
| 19. II. 1923. | 76 | 147 | > | 101 |
| | 80 | 148 | < | 224 |
| 14. III. 1923. | 65 | 146 | > | 80 |
| | 73 | 98 | < | 179 |
| 15. III. 1923. | 74 | 128 | = | 127 |
| | 84 | 86 | > | 102 |
| Versuchsperson A. R. R. 118 mm Hg. | | | | |
| 21. III. 1923. | 0 | 258 | > | 62 |
| | 70 | 86 | > | 74 |
| | 95 | 32 | < | 118 |
| Versuchsperson R. R. R. 115 mm Hg. | | | | |
| 23. V. 1923. | 0 | 220 | > | 53 |
| | 70 | 85 | < | 101 |
| | 81 | 79 | < | 112 |

Aus den Tabellen für die verschiedenen Untersuchungspersonen geht bei Vergleich der einzelnen Versuche klar hervor, daß der Umschlag resp. das Gleichwerden der Summen der pulsatorisch aus- und einströmenden Blutmengen bei einem Druck von 70—80 mm Quecksilber in der *Recklinghausen*schen Manschette liegt. Die Tabelle enthält die auswertbaren Kurven mehrerer Versuchsreihen. Die Aufnahmen wurden nach Möglichkeit mit einem und demselben Eisenteilchen gemacht.

*Eichung der Apparatur (Kurve 5).*

Zur Eichung dienten mir 2 *Mariotte*sche Flaschen. Ich bediente mich eines Blecharmes. In denselben wurde ein geschlossener Glaszylinder eingebunden, der der von dem Arm der Versuchsperson B. verdrängten Wassermasse, etwa 1000 ccm, entsprach. Aus der *Mariotte*schen Flasche strömte pro Sekunde 9,9 ccm Wasser. Geringe Abweichungen bei den Eichungsaufnahmen waren vorhanden. Ich wählte eine Photographie aus, bei der ich mich überzeugt hatte, daß das Eisenteilchen möglichst zentral auf der Seifenblase lag. Die Eichungskurve 5 zeigt zu Beginn das Eisenteilchen in Ruhelage. Dann durchströmt Luft den Armbehälter während des Ganges des Kymographions und zum Schluß ist die Nullinie bei weiterlaufenden *Mariotte*schen Flaschen durch Auslösung des Elektromagneten eingestellt. Zeitmarkierung $^1/_5$ Sekunde. Bei einem Durchströmen von 9,9 ccm Luft pro Sekunde erhält man nach der Eichungskurve einen Ausschlag von 10 mm. Ein Ausschlag von 1 mm würde auf meinen Kurven also 0,9 ccm Blut entsprechen.

*Zusammenfassung.*

Aus meinen Untersuchungen ergibt sich, daß es bei allmählich zunehmender zirkulärer Umschnürung des Oberarmes einen Augenblick gibt, wo die Summe der pulsatorisch einströmenden Blutmengen gleich der gesamten ausströmenden Blutmenge wird. Dies würde vielleicht einer so weit gehenden Venenkompression entsprechen, daß die Hauptmenge des mit der Pulswelle in die Arterien eindringenden Blutes rückläufig wieder in die Arterien zurückgeworfen wird. Als Fehlerquelle, die aber nur unbedeutend sein kann, muß ein gewisser Abstrom durch die Knochenvenen[7]) in Rechnung gesetzt werden.

Für die Anregung zu dieser Arbeit bin ich meinem verstorbenen Lehrer und Chef, Herrn Prof. *Garten*, zu großem Danke verpflichtet. — Mein Dank gilt auch Herrn Prof. *Sulze*, der mir bereitwilligst mit seinem Rate zur Seite stand.

---

**Literatur.**

[1]) *Garten, S.* und *F. Kleinknecht*, Ein Beitrag zur experimentellen Veränderung der Pulsform. Skand. Arch. f. Physiol. **43**. 1923. — [2]) *Tigerstedt*, Methodik, Hämodynamik. Frank Tachographie S. 290. — [3]) *v. Kries*, Über ein neues Verfahren zur Beobachtung der Wellenbewegung des Blutes. Arch. f. Physiol. 1887, S. 254. — [4]) *Garten, S.*, Ein Schallschreiber mit sehr kleiner Seifenmembran. Ann. d. Physik, **48**, 4. Folge. — [5]) *Garten, S.*, Beiträge zur Vokallehre III. Abh. d. Sächs. Akad. d. Wiss. math.-phys. Kl. **38**. — [6]) *Garten, S.*, Über ein neues Verfahren zur Verzeichnung von Bewegungsvorgängen. Arch. f. d. ges. Physiol. **104**, 351. — — [7]) *Hewlett*, Reflexionen der primären Pulswelle im menschlichen Arme. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **116**, 237. 1914. — [8]) *O. Mader*, Ein einf. harmon. Analysator m. beliebiger Basis. Elektrotechn. Zeitschr. 1909, H. 36.

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin [Direktor: Geh. Rat *Heffter*].)

# Adsorption und Arzneimittelverteilung im Organismus.

II. Mitteilung.

Von

**E. Keeser.**

Mit 1 Textabbildung.

In einer früheren Untersuchung[1]) wurde gezeigt, daß Jod- und Salicylsäureanionen von Kohle um so stärker adsorbiert werden, je stärker die Kohle positiv aufgeladen ist, und daß bei Chininkationen die Stärke der Adsorption von dem Grade der negativen Ladung des Adsorbens abhängt. Der Zweck der vorliegenden Arbeit war, festzustellen, in welcher Weise bei der Arzneimittelverteilung der Ladungszustand der Biokolloide einen Einfluß auf die Adsorption von Arzneimitteln besitzt. Denn es ist anzunehmen, daß dementsprechend auch die im normalen und im pathologisch veränderten Milieu des Organismus ablaufenden Reaktionen vom Ladungszustand der Kolloide beeinflußt werden. Ich untersuchte daher den Verlauf der elektropolaren Adsorption von Jod, Salicylsäure und Harnsäure (Anionen) sowie von Morphin und Cocain (Kationen) an gepufferte Lösungen von Biokolloiden.

## I.

Verwandt wurde Hämoglobin (Merck), Lecithin aus Eigelb (Kahlbaum), Gelatine (Kahlbaum) und Euglobulin. Letzteres wurde in der Weise hergestellt, daß ein abgemessenes Quantum Blutserum mit der 20fachen Menge destillierten Wassers verdünnt und unter Schütteln mit verdünnter Essigsäure gegen Lackmus neutralisiert wurde. Hierbei fallen die Euglobuline aus.

Von einer 0,1 proz. Lösung dieser Kolloide wurden gewöhnlich 30 ccm mit 10 ccm Pufferlösung[2]) (Glykokoll—HCl resp. —NaOH)

---

[1]) *E. Keeser*, Biochem. Zeitschr. **138**, 176. 1923.

[2]) *L. Michaelis*, Praktikum der physikalischen Chemie. Verl. Springer, Berlin 1922, S. 34.

sowie 10 ccm einer Lösung von Natriumsalicylat (0,1%) resp. Kaliumjodid (0,2 : 1000), Mononatriumurat (0,1%), Cocainhydrochlorid ($^m/_{100}$) oder Morphinhydrochlorid ($^m/_{100}$) versetzt und 30 Minuten im Schüttelapparat geschüttelt. Nach 12stündigem Stehen wurden sie durch Ultrafilter, die nach der Vorschrift von *Wo. Ostwald*[1]) hergestellt und auf ihre Dichtigkeit geprüft wurden, filtriert. Bei den von mir verwandten Konzentrationen konnte ich übrigens keine Veränderungen in der Permeabilität des Ultrafilters durch Morphin[2]) beobachten.

Im Ultrafiltrat erfolgte die Bestimmung des Jods, der Salicylsäure und der Harnsäure colorimetrisch. Die Alkaloide versuchte ich quantitativ nach einer von *Kolthoff* vorgeschlagenen Methode zu erfassen: Oxydation des Ultrafiltrates mit $^n/_{10}$ $KMnO_4$ unter Zusatz von 10 ccm verdünnter $H_2SO_4$, nach 24 Stunden Hinzufügung von 1 ccm 10 proz. Kaliumjodidlösung und Bestimmung des für die Oxydation des Alkaloides nicht verbrauchten $KMnO_4$ durch Titration des durch letzteres in Freiheit gesetzten Jodes gegen $^n/_{10}$ Natriumthiosulfatlösung. Indes können die hierbei gefundenen Werte keinen Anspruch auf absolute Genauigkeit erheben, da es nicht zu vermeiden ist, daß ins Ultrafiltrat auch oxydierbare Bruchstücke der Biokolloide übergehen, die erhebliche Schwankungen der titrierten Werte verursachen. Wenn ich trotzdem aus der Reihe der angestellten Versuche einige Werte angebe, so geschieht dies nur aus folgenden Gründen: In einer früheren Untersuchung habe ich den von der $[H^{\cdot}]$ abhängigen Verlauf der Adsorption von Chinin an Kohle unter gravimetrischer Bestimmung des Chinins festgestellt; ferner bestimmte ich in einer noch nicht veröffentlichten Versuchsreihe den Verlauf der elektropolaren Adsorption von Morphin und Strychnin an verschiedenen Kohlearten. In beiden Fällen kam ich zu Ergebnissen, die den Adsorptionsreihen von Morphin und Cocain an Biokolloide analog sind.

Die Wasserstoffionenkonzentration wurde mit der Gaskette gemessen. — Zunächst erhebt sich bei dieser Versuchsanordnung die Frage nach dem Einfluß der Collodiummembran des Ultrafilters auf den Verlauf der Adsorption. Folgende Versuche geben darüber Aufschluß:

I. 30 ccm Aq. dest., 10 ccm 0,1 proz. Natriumsalicylat, 10 ccm Puffer.

| $p_H$ | Im Ultrafiltrat wurden gefunden: |
|---|---|
| 8,21 | 100% Natriumsalicylat |
| 7,70 | 97% „ |
| 5,98 | 58% „ |
| 3,20 | 48% „ |
| 1,90 | 46% „ |

[1]) *Wo. Ostwald*, Kleines Praktikum der Kolloidchemie. Verl. Steinkopff, 1920, S. 25.

[2]) *Brinkman* und *v. Szent-György*, Bioch. Zeitschr. 139, H. 1—3.

II. 20 ccm Aq. dest., 20 ccm 0,2 proz. Kaliumjodid, 10 ccm Puffer.

| $p_H$ | Im Ultrafiltrat wurden gefunden: |
|---|---|
| 8,21 | 100% Kaliumjodid |
| 7,80 | 100% ,, |
| 5,98 | 92% ,, |
| 3,20 | 76% ,, |

III. 30 ccm Aq. dest., 10 ccm 0,1 proz. Mononatriumurat, 10 ccm Puffer.

| $p_H$ | Im Ultrafiltrat wurden gefunden: |
|---|---|
| 8,21 | 95% Harnsäure |
| 7,80 | 76% ,, |
| 5,98 | 52% ,, |
| 3,20 | 37% ,, |

Hieraus geht hervor, daß in der Gegend von $p_H = 8{,}21$ die Collodiummembran Salicylsäure und Jod nicht adsorbiert, bei $p_H = 7{,}8$ anfängt, Salicylsäure zu binden, und daß die Stärke der Adsorption nach dem Sauren hin zunimmt; am größten ist diese Zunahme bei der Harnsäure, die auch im Alkalischen nicht zu 100% wiedergefunden wird. Die Adsorbierbarkeit des Mononatriumurats ist demnach größer als die des Natriumsalicylates, die des letzteren größer als die des Kaliumjodids.

Nach diesen Vorversuchen stellte ich die oben beschriebenen Versuchsreihen an:

IV. 10 ccm 0,1 proz. Natriumsalicylatlösung, 30 ccm 0,1 proz. Kolloidlösung, 10 ccm Pufferlösung.

| Kolloid: | $p_H$ | Im Ultrafiltrat wiedergefunden: |
|---|---|---|
| Gelatine | 8,2 | 83% Natriumsalicylat |
| | 7,7 | 72% ,, |
| | 6,2 | 58% ,, |
| | 3,1 | 46% ,, |
| | 1,9 | 27% ,, |
| Lecithin | 8,2 | 72% ,, |
| | 7,6 | 59% ,, |
| | 6,2 | 50% ,, |
| | 4,5 | 47% ,, |
| | 3,3 | 38% ,, |
| Hämoglobin | 8,2 | 80% ,, |
| | 7,4 | 64% ,, |
| | 6,5 | 52% ,, |
| | 5,6 | 44% ,, |
| | 3,2 | 32% ,, |
| Euglobulin | 8,2 | 75% ,, |
| | 7,4 | 66% ,, |
| | 6,2 | 57% ,, |
| | 5,5 | 51% ,, |
| | 3,4 | 37% ,, |

V. 10 ccm 0,1 proz. Mononatriumuratlösung, 30 ccm 0,1 proz. Kolloidlösung, 10 ccm Pufferlösung.

| Kolloid: | $p_H$ | Im Ultrafiltrat wiedergefunden: |
|---|---|---|
| Gelatine | 8,3 | 52% Harnsäure |
| | 7,6 | 48% „ |
| | 5,6 | 41% „ |
| | 3,3 | 38% „ |
| | 2,1 | 25% „ |
| Lecithin | 8,2 | 65% „ |
| | 7,6 | 55% „ |
| | 6,2 | 50% „ |
| | 4,5 | 44% „ |
| | 3,4 | 33% „ |
| Hämoglobin | 8,2 | 51% „ |
| | 7,6 | 47% „ |
| | 6,7 | 41% „ |
| | 4,5 | 32% „ |
| Euglobulin | 8,2 | 70% „ |
| | 7,4 | 58% „ |
| | 5,5 | 50% „ |
| | 3,3 | 32% „ |

VI. 20 ccm 0,2 ‰ Kaliumjodidlösung, 20 ccm 0,1 proz. Kolloidlösung, 10 ccm Pufferlösung.

| Kolloid: | $p_H$ | Im Ultrafiltrat wiedergefunden: |
|---|---|---|
| Gelatine | 8,2 | 85% Kaliumjodid |
| | 7,5 | 79% „ |
| | 4,6 | 70% „ |
| | 3,1 | 67% „ |
| | 1,9 | 61% „ |
| Lecithin | 8,2 | 83% „ |
| | 6,1 | 75% „ |
| | 4 5 | 72% „ |
| | 3,2 | 61% „ |
| Hämoglobin | 8,2 | 89% „ |
| | 7,7 | 83% „ |
| | 6,6 | 78% „ |
| | 5,3 | 66% „ |
| | 3,2 | 53% „ |
| Euglobulin | 8,2 | 78% „ |
| | 7,6 | 71% „ |
| | 6,2 | 65% „ |
| | 5,5 | 62% „ |
| | 3,4 | 45% „ |

VII. 20 ccm $^m/_{100}$-Morphin- resp. Cocainhydrochloridlösung, 20 ccm 0,1 proz. Kolloidlösung, 10 ccm Pufferlösung.

*a) Morphin.*

| Kolloid: | $p_H$ | Verbrauchte ccm n-Natriumthiosulfat: |
|---|---|---|
| Gelatine | 6,7 | 12,8 ccm |
| | 7,4 | 16,3 „ |
| | 8,2 | 22,7 „ |

| Kolloid: | $p_H$ | Verbrauchte ccm n-Natriumthiosulfot: |
|---|---|---|
| Lecithin | 6,7 | 32,6 „ |
| | 7,4 | 38 „ |
| | 8,2 | 50 „ |
| Hämoglobin | 6,7 | 12,4 „ |
| | 7,4 | 14,7 „ |
| | 8,2 | 18,5 „ |
| Euglobulin | 6,7 | 30,6 „ |
| | 7,4 | 35 „ |
| | 8,2 | 41,4 „ |
| *b) Cocain.* | | |
| Gelatine | 6,7 | 34,4 „ |
| | 7,4 | 43 „ |
| | 8,2 | 55 „ |
| Lecithin | 6,7 | 33,2 „ |
| | 7,4 | 51 „ |
| | 8,2 | 70,5 „ |
| Hämoglobin | 6,7 | 12,7 „ |
| | 7,4 | 40 „ |
| | 8,2 | 67 „ |

Im Alkalischen wird demnach mehr Jod in Freiheit gesetzt, also weniger $KMnO_4$ für die Oxydation des Alkaloides verbraucht als im Sauren. Also befindet sich im Alkalischen weniger Alkaloid im Ultrafiltrat, d. h. bei negativer Aufladung des Kolloids wird mehr Alkaloid adsorbiert als bei positiver.

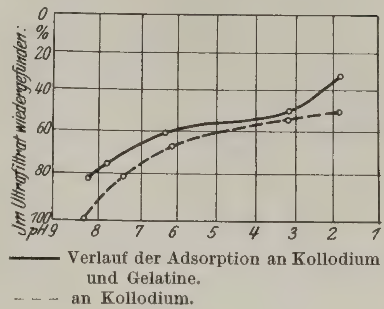
Aus diesen Versuchen geht hervor, daß

1. die Adsorption von Kationen nach dem Alkalischen hin zunimmt. Bei $p_H = 6{,}7$ werden die Alkaloide deswegen nicht quantitativ vollständig im Ultrafiltrat wiedergefunden, weil — von den Fehlerquellen der Alkaloidbestimmungsmethode abgesehen — die untersuchten Biokolloide noch negativ geladen sind;

2. der Verlauf der Adsorption von Anionen von $p_H = 8$ bis zum isoelektrischen Punkt der verwendeten Biokolloide von der Ladung der Collodiummembran des Ultrafilters bestimmt wird, während sich jenseits des isoelektrischen Punktes nach dem Sauren hin die Adsorption durch die Biokolloide zu der des Collodiums summiert. — Besonders deutlich zeigt sich diese additive Adsorption bei der Bindung der untersuchten Anionen durch Collodium und Gelatine, deren isoelektrischer Punkt (bei $p_H = 3$) ziemlich weit im Sauren liegt. Da während der Dauer der Ultrafiltration in der Kolloidlösung sich immer wieder ein Gleichgewicht zwischen dem gebundenen und dem nicht gebundenen Anteil der Anionen resp. Kationen herstellt, so stellen die gefundenen Zahlen nur einen relativen Wert dar, ohne die ursprüngliche Stärke der Adsorption anzugeben. Als Beispiel für den Verlauf der Adsorption möge folgende kurvenmäßige Darstellung der

Bindung von Natriumsalicylat an Collodium resp. Collodium und Gelatine dienen:

Diesen Verlauf der Adsorption fasse ich als Ausdruck elektropolarer Erscheinungen auf, da durch diese Deutung die Ergebnisse der angestellten Versuche erklärt werden. Immerhin besteht die Möglichkeit, daß auch andere Kräfte (Oberflächenspannung, Haftdruck u. dgl.) einen Einfluß auf den Verlauf der Adsorption bei Änderung der $p_H$ ausüben.




—— Verlauf der Adsorption an Kollodium und Gelatine.
– – – an Kollodium.

Abb. 1.

## II.

Daß das Jod bei entzündlichen und degenerativen, mit einer H˙-Hyperionie verbundenen Prozessen im Organismus mit gutem Erfolg angewandt wird, lehrt uns die tägliche Erfahrung[1]). Wenn freilich *Kadza*[2]) glaubt, daß die Speicherung von Jod in Tumoren auch für deren Behandlung mit Röntgenstrahlen wertvoll sei, so ist diese Vermutung nicht zutreffend, denn die Untersuchungen von *Gudzent*[3]) haben ergeben, daß die Injektion von Metallen trotz optimaler Intensität der Primär- und Sekundärstrahlung einen deutlichen biologischen Mehreffekt durch die Steigerung der $\gamma$-Elektronenbildung nicht erkennen lassen infolge der quantitativ nicht ausreichenden Menge des Sekundärstrahlers. Dagegen kann Jod als ,,Steuer'' für andere Arzneimittel dienen, die auf den Krankheitsherd energischer einwirken, als es das Jod vermag.

In dieser doppelten Weise sind wohl auch die Erfolge zu erklären, die von der Verwendung des basischen Methylenblaues[4]) berichtet werden: zum Teil werden durch seine physikalisch-chemischen Eigenschaften entzündliche und andere pathologische Prozesse unmittelbar günstig beeinflußt, zum Teil dient das Methylenblau indes wohl in erster Linie als Steuer, z. B. in seiner Verbindung mit Silber, das es auf Grund seiner Affinitäten an den Herd der Infektion transportiert.

---

[1]) Vgl. z. B. *R. Oppenheimer*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 13, S. 468.

[2]) *Kadza*, Vers. d. deutsch. Ges. f. Chirurg. Berlin 1922.

[3]) *Gudzent*, Strahlentherapie **11**, 277. 1920.

[4]) *Leschke*, Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 4, S. 79. — *Mc Ilroy*, Brit. med. journ. Nr. 3040. — *M. Mayer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 38, S. 1052. — *Schneyer*, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 25, S. 676. — *H. Fuchs*, Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 51, S. 1215.

Durch meine oben mitgeteilten Befunde erhalten ferner die Untersuchungsergebnisse von *Rohde*[1]) eine Möglichkeit der Deutung. Dieser stimmte nämlich Frösche durch Verfütterung von Borsäure resp. Natriumcarbonat nach der sauren resp. alkalischen Seite um und fand, daß Säurung die Resorption und Exkretion saurer Farbstoffe erheblich beschleunigt, Alkalisierung verzögert bzw. aufhebt, und daß die Verhältnisse bei basischen Farbstoffen umgekehrt liegen. Wie oben ausgeführt wurde, besitzen elektrostatische Kräfte einen bestimmenden Einfluß auf die Verteilung von Arzneimitteln im Organismus. Von diesem Gesichtspunkt aus sind die Ergebnisse der Untersuchungen von *Rohde* verständlich: Der Transport saurer Farbstoffe wird im Körper im sauren Milieu beschleunigt, denn Sorptionsverbindungen kommen hierbei nicht in nennenswertem Grade zustande; andererseits wird der Transport saurer Farbstoffe im Organismus durch einen Überschuß von OH′-Ionen verlangsamt bzw. aufgehoben, wirken saure Farbstoffe auf den Alkalifrosch giftig, während sie vom Säurefrosch vertragen werden — und umgekehrt —, weil hierbei infolge elektropolarer Adsorption Bindungen, Änderungen im Dispersitätsgrad, Fällungen u. dgl. entstehen. Daß in den Versuchen von *Rohde* derartige Kräfte eine ausschlaggebende Rolle spielen, zeigen seine Beobachtungen über die Exkretion der Farbstoffe. Denn bei Zufuhr von sauren Farbstoffen und Borsäure fand er zur Zeit der stärksten Ausscheidung auf der Blutseite eine relativ niedrige [H˙] und geringe Farbstoffkonzentration, auf der Harnseite eine hohe [H˙] und hohe Farbstoffkonzentration. Nach chemischen Gesetzen kann unter diesen Umständen eine Ausscheidung nicht erfolgen, sondern nur nach physikalischen: Nach den Regeln der Kontaktelektrizität ladet sich bei gleichsinniger elektrischer Ladung, wenn eine Potentialdifferenz zwischen beiden besteht, das schwächer positive Kolloid negativ gegen das stärker positive auf, so daß nunmehr eine Wanderung des Farbstoffes von der Blutseite nach der Urinseite erfolgen kann. Außerdem wird nach *Girard*[2]) durch die Stärke elektromotorischer Kräfte selbst der osmotische Austausch durch eine Membran unabhängig von der molaren Konzentration bestimmt; sie treten auf, wenn die [H˙] beiderseits der Membran verschieden ist, und erteilen unter diesen Bedingungen der Membran ein elektrisches Potential, von dessen Größe und Richtung die Wanderung der Ionen abhängt.

Außer den elektrostatischen üben indes — von chemischen Affinitäten abgesehen — auch andere Momente einen wichtigen Einfluß auf die Arzneimittelverteilung aus, so die *Dispersität*, über deren Be-

---

[1]) *K. Rohde*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **182**, 114.

[2]) *P. Girard*, Compt rend. hebdom. des séanc. de l'acad. des sciences **175**, Nr. 1, S. 64. 1922.

deutung für die Vitalfärbung die Untersuchungen von *Höber*, *Bethe*, *Rohde*, *Möllendorff*[1]) u. a. Aufklärung brachten, sowie die *Adsorbierbarkeit*, durch deren besondere Stärke die Harnsäure sich in den oben mitgeteilten Versuchen den anderen untersuchten Stoffen gegenüber auszeichnet. Desgleichen spielt zweifellos in zahlreichen Fällen auch die *Löslichkeit* eine wichtige Rolle, die es notwendig machen wird, an Stelle des Begriffes „Adsorption“ den allgemeineren Ausdruck „Sorption“ zu verwenden. — Hierfür sprechen z. B. die Beobachtungen von *Leo*[2]), der bei gleichzeitiger Injektion von Morphin und Lecithin bei seinen Versuchstieren eine deutliche Abschwächung der Morphinwirkung beobachtete und annimmt, daß „die Lecithinwirkung beim Morphin im wesentlichen eine Adsorption ist, wobei auch chemische Bindungen nicht ausgeschlossen zu sein brauchen“. Diese Vermutung ist deshalb berechtigt, weil, wie wir heute wissen, das Lecithin freie Säuren enthält, mit denen Alkaloide Salze bilden können.

Die Abhängigkeit der Wirkung der Arzneimittel von der Reaktion des Milieus hat ein allgemein praktisches Interesse, wie z. B. *L. Michaelis*[3]) für die Chininderivate nachwies. — In welcher Weise Bakterien auf Potentialdifferenzen reagieren, ist noch ziemlich unbekannt. Nach *Cluzet*, *Rochaix* und *Kofman*[4]) sind Ruhr- und Typhusbacillen sowie Staphylokokken positiv elektrisch, während andere Stämme je nach dem Alter der Kultur ein wechselndes Verhalten zeigen. Dieselbe Beobachtung machten auch *Hyman* und *Bellamy*[5]), die Galvonataxis und Potentialgefälle im Organismus von Spongien, Hydroiden, Hydromedusen, Turbellarien u. a. untersuchten; sie erblicken die Ursache der bioelektrischen Potentialdifferenzen in der wechselnden Intensität der Stoffwechselprozesse an den einzelnen Punkten des Körpers. *Salus*[6]) kommt auf Grund seiner Untersuchungen über die Bakterienadsorption durch Bolus zu der Ansicht, daß die Bakterien sich in ihrem Verhalten von den amphoteren Kolloiden unterscheiden, indem z. B. durch Säurebildung eine Vermehrung ihrer Negativität stattfindet. Diese Verhältnisse sowie die mannigfachen Beobachtungen über die Vitalfärbung werden wohl erst dann einer Klärung zugänglich, wenn wir die [H˙] der Lebewesen in den verschiedenen Stadien ihrer vitalen Funktionen messen können.

---

[1]) Siehe *Höber*, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe, 5. Aufl., 1. Hälfte, S. 514.

[2]) *Leo*, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 38.

[3]) *L. Michaelis*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 7, S. 321.

[4]) *Cluzet*, *Rochaix* et *Kofman*, Compt. rend. des séanc. de la soc. de biol. **88**, Nr. 11, S. 779. 1923.

[5]) *Hyman* und *Bellamy*, Biol. bull. of the marine biol. laborat. **43**, Nr. 5, S. 313. 1922.

[6]) *Salus*, Bioch. Zeitschr. **84**, 378.

Indes hat die Ladung der Biokolloide nicht nur für die Bindung, sondern auch hinsichtlich der Wirkung der Arzneimittel eine Bedeutung. Denn jedes Molekül stellt ein System mit einem bestimmten Gehalt an elektrischer Energie mit bestimmtem elektrischen Potential in wässeriger Lösung dar. Wirken auf dieses System Kräfte ein, so können hierin Umwandlungen hervorgerufen werden. Nach *Karczag*[1]) werden z. B. die intramolekular umlagerungsfähigen Triphenylmethanfarbstoffe durch elektrostatische Energie in isomere Verbindungen mit neuen physikalischen und chemischen Eigenschaften — auch innerhalb des Organismus -- übergeführt, und erst nach Ausgleich dieser Ladungsprozesse setzen die weiteren chemischen und biologischen Vorgänge ein. Letzteres konnte von mir[2]) in Untersuchungen über die Beeinflussung der Resorption und Ausscheidung der Salicylsäure und des Jods bei gleichzeitiger Verabreichung von Säure resp. Alkali nachgewiesen werden. Diese Verhältnisse weiter zu klären, ist die Aufgabe späterer Untersuchungen.

### *Zusammenfassung.*

Es wird der Verlauf der elektropolaren Adsorption von einigen Arzneimitteln an verschiedene Biokolloide untersucht. Aus den erhaltenen Ergebnissen werden Schlußfolgerungen auf die Abhängigkeit der Verteilung und der Wirkung der Arzneimittel von den im Organismus herrschenden Potentialdifferenzen gezogen.

---

[1]) *L. Karczag*, Bioch. Zeitschr. **138**, 344.
[2]) *E. Keeser*, Bioch. Zeitschr. **138**, 176.

# Zur Epidemiologie und Klinik der Ruhr.

Von

**V. Salle, Berlin.**

Mit 4 Textabbildungen.

Zu den Fragen, denen *W. His*, dessen Name diese Festschrift trägt, sein besonderes Interesse zugewandt hat, gehört diejenige der Krankheitsdisposition und — seit dem eindringlichen ärztlichen Erlebnis des Weltkrieges — das Problem der Entstehung und des Verlaufs von Seuchenkrankheiten. In seiner Bearbeitung der Cholera hat *His* neuerdings mit Nachdruck hervorgehoben, daß die Lösung epidemiologischer Fragen „in weitem Maße abhängig ist von genauer Kenntnis der äußeren Umstände, unter denen die Krankheit entstand und verlief". Die hierin enthaltene Forderung, neben der bakteriologischen Ätiologie die Gesamtsumme der auf das gefährdete oder erkrankte Individuum einwirkenden Faktoren zu berücksichtigen, könnte selbstverständlich erscheinen, wenn nicht schon ein flüchtiger Einblick in die große, meist einseitig bakteriologisch orientierte Seuchenliteratur der letzten Jahre beweisen würde, wie berechtigt eine Betonung der angedeuteten Anschauung ist.

Auch in der Betrachtungsweise der Ruhr, der Kriegsseuche par excellence, ist die vorwiegend bakteriologische Einstellung im wesentlichen richtunggebend gewesen. Trotz vereinzelter Mahnungen, daß die Ruhrerkrankung ein *klinischer Begriff* sei, stand die Frage der „Ruhrerreger", nicht die der Wechselwirkung zwischen Organismus und Bakterien und somit der für Entwicklung und Ablauf der Erkrankung wichtigen Bedingungen, im Vordergrunde des Interesses. Der bereits vor 25 Jahren von *A. Gottstein* formulierte Satz, daß die Forschungen der Bakteriologie die komplexe Formel des Seuchenproblems nur insoweit geändert hat, als ein x durch ein a, eine unbekannte Größe durch eine bekannte ersetzt wurde, blieb unberücksichtigt. Die bevorzugte Beschäftigung mit dieser „bekannten Größe" des Erregers trägt ihren Teil Schuld daran, daß das harte Urteil von *W. Hoffmann*, das Ergebnis der eifrigen wissenschaftlichen Arbeit über die Ruhrgenese stände in keinem Verhältnis zu der angewandten Mühe, vielerorts Zustimmung

finden dürfte. Obgleich *Jungmann* und *Neisser* bereits 1917 in sehr eindringlicher Weise die Bedeutung der allgemeinen und individuellen Disposition für die Pathogenese der Ruhr hervorgehoben hatten, fanden diese Momente späterhin doch nicht die verdiente Beachtung, wenn auch von verschiedenen Seiten ganz allgemein eine Steigerung der Krankheitsbereitschaft durch die besonderen Verhältnisse des Krieges zugegeben wurde (*Böhnke*, *Schittenhelm*, zum Teil auch *Kruse*).

Das statistische Material über die Kriegsruhr, das zu einem großen Teil gesammelt vorliegt und von dem klärende Einblicke erwartet werden konnten, erweist sich aus verschiedenen Gründen für die angedeutete Fragestellung als nicht verwendbar. Es erscheint deshalb berechtigt, über einige Erfahrungen zu berichten, die an einem relativ großen Krankenmaterial gewonnen wurden, das nach einheitlichen Gesichtspunkten statistisch bearbeitet und gleichzeitig klinisch beobachtet werden konnte. Angesichts der großen, unsere Zeit bedrohenden Not dürfte die sich aus diesen Untersuchungen ergebende Bedeutung äußerer Faktoren, besonders aber der deletären Einwirkung der Unterernährung, an Interesse gewinnen.

Bei den Erkrankungen, über die berichtet werden soll, handelt es sich um 2 Epidemien einer durch den Bac. pseudodysenteriae D hervorgerufenen Ruhr. Zeitlich entwickelte sich die erste in den Wintermonaten — eine an sich seltene Beobachtung — und betraf russische Kriegsgefangene, die zum Teil bei starker körperlicher Beanspruchung unterernährt waren und unter ungünstigen hygienischen Verhältnissen leben mußten. Die zweite Reihe der Massenerkrankungen kam im Anschluß an die erstgenannten im Sommer desselben Jahres bei deutschen Frontkämpfern einer damals ruhigen Kampfzone zur Beobachtung.

*Epidemiologische Angaben.* Die russischen Kriegsgefangenen waren im Dezember 1915 bald nach ihrer Gefangennahme, und nachdem sie mehrere Wochen in deutschen Lagern untergebracht waren, nach der französischen Front zur Ausführung von Erdarbeiten transportiert worden. Hier wurden sie auf 6 verschiedene Ortschaften resp. Gehöfte verteilt. Der Transport war zum Teil gemeinsam vor sich gegangen; für die Insassen der nahegelegenen Orte bestanden wie an den Arbeitsstellen so auch sonst stets die Möglichkeit einer gegenseitigen Übertragung von Infektionskrankheiten.

Etwa Ende Dezember 1915 wurden von einzelnen Kommandos Darmerkrankungen und Todesfälle gemeldet. Die Obduktionen ergaben starke Abmagerung und braune Atrophie der Organe sowie als Hauptveränderung einen Darmkatarrh mit Bevorzugung des Dickdarms, bei einzelnen Fällen auch schiefrige Pigmentierung, vereinzelt kleine Geschwüre und kleienförmige Abschuppung (vgl. *Beitzke*). Eine Siche-

rung der Diagnose erschien bei diesen ersten Fällen sehr schwer und gelang erst, nachdem die klinische Beobachtung und Sektionen einer größeren Anzahl von Kranken im Lazarett S. ermöglicht worden waren.

Vom 1. Januar 1916 bis Ende Juni wurde die Behandlung der Kranken in diesem Lazarett konzentriert. Es wurden in dieser Zeit im ganzen 1369 Kranke eingeliefert, von denen etwa $^2/_3$ (897) mehr oder minder schwere Dickdarmerscheinungen zeigten. An der Einheitlichkeit der Erkrankung war nicht zu zweifeln, so sehr sich im Einzelfall das Symptomenbild, das vom leichtesten Darmkatarrh bis zu schweren lokalen Erkrankungen und stärksten toxischen Erscheinungen schwankte, unterschied.

Auffallend war von Anfang an die prozentual ganz verschiedene Verbreitung der Erkrankung bei den einzelnen von der Infektion gleichzeitig bedrohten Formationen. Genaueres ergibt nachstehend kleine Tabelle der Lazarettzugänge.

| | Kopfstärke | Lazarettzugänge mit Ruhr |
|---|---|---|
| Lager A | 2000 | 649 |
| Lager B und C | 2000 | 119 |
| Lager D (Batl. 1 vom 9. II. bis zum 1. III.) | 2000 | 41 |
| Lager D (Batl. 2 vom 10. IV. ab) | 355 | 70 |
| Verschiedene kleine Kommandos | 1500 | 18 |

Die aus dieser Zusammenstellung ersichtliche sehr stark differierende Bedrohung des Einzelindividuums durch den Ruhrinfekt fand ihre Aufklärung in der verschiedenen Versorgung der Gefangenen in den einzelnen Lagern. So war die Unterbringung und Ernährung bei den kleinen Kommandos den Kriegsverhältnissen entsprechend gut. In den größeren Lagern B und C waren die Leute in massiven steinernen Gebäuden einquartiert, die Räume wurden geheizt, rührige Kommandanten sorgten nach Möglichkeit für die ihnen anvertrauten Gefangenen, so daß zu Anfang noch bestehende Mängel bald gebessert wurden. In diesen Lagern blieb die Morbidität in bescheidenen Grenzen (vgl. wöchentliche Zugangskurve der Abb. 1). Ganz gegensätzlich lagen die Verhältnisse in dem hauptsächlich betroffenen Lager A. Die Ortschaft, in die das Kommando verlegt worden war, hatte im Frieden 157 Einwohner gehabt. Beim Eintreffen der Russen befand sich dorts bereits eine kleine deutsche Formation mit 105 Mann und 100 Pferden. Die 2000 Russen wurden von 251 Bewachungsmannschaften begleitet. Aus diesen Zahlen ergibt sich schon ein Bild der Unterkunftsverhältnisse. Mitten im kalten Winter diente jeder kleinste ungedielte, halbzerfallene Stall mit defekten Wänden und Dächern wochenlang als Unterkunft.

Heizungsvorrichtung wie jegliche Gelegenheit zum Trocknen der außerordentlich mangelhaften Kleidung fehlten. Die Ernährung war durchaus ungenügend; dabei hatten gerade die hier untergebrachten Leute einen langen Anmarsch zur Arbeitsstelle und mußten anfänglich auch Sonntags durcharbeiten. Hier kam es zu einer explosionsartigen Ausbreitung schwerster Erkrankungen.

Die Sanierung in diesem Lager setzte erst in der ersten Februarwoche ein und führte nach Überwindung großer Schwierigkeiten zu einem raschen Abfall der Zahl lazarettbedürftiger Kranker. 5 Wochen später entsprach die Morbidität derjenigen der bessergestellten Lager. Daß

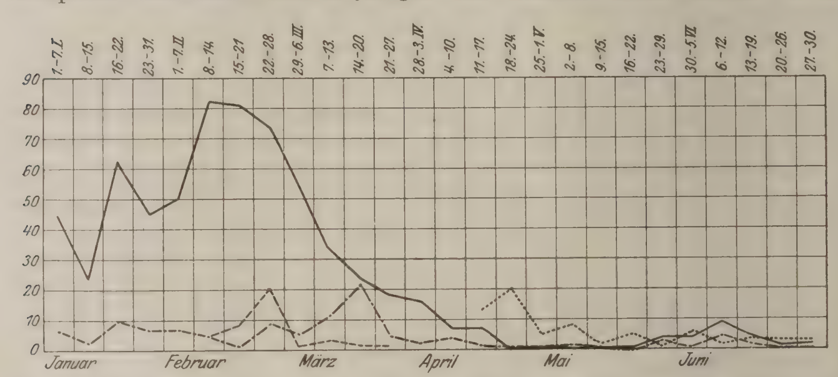



Abb. 1. Erhöhung der Empfänglichkeit für den Ruhrinfekt durch Unterernährung, Überarbeitung und schlechte hygienische Verhältnisse.

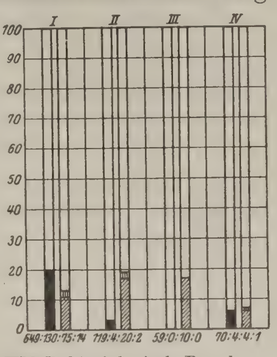
Wöchentlicher Lazarettzugang von Ruhrkranken:
- Lager A ————
- „ B und C —·—·—·—·
- „ D, Batl. 1 — — — — —
- „ D, Batl. 2 ···········

das Absinken der Krankheitszahl tatsächlich mit den Sanierungsarbeiten im Zusammenhang steht und nicht auf eine Abschwächung des Virus zurückzuführen ist, scheint uns auch aus der im Juni beobachteten und aus der Kurve der Abb. 1 ersichtlichen Nachschwankung hervorzugehen. An Ort und Stelle vorgenommene Erkundigungen zeigten, daß die Ernährungsration wieder herabgesetzt war und gleichzeitig die Arbeitszeit erhöht wurde; die Abstellung dieser Mißstände genügte, um das Wiederaufflackern der Epidemie im Keime zu ersticken. Auch die hohe prozentuale Erkrankungszahl bei der kleinen Mannschaft des Batl. 2, das erst im April, d. h. zu einer Zeit, in der die Epidemie praktisch schon erloschen war, nach H. gebracht wurde, ist charakteristisch. Die Unterbringungsverhältnisse waren zu dieser Zeit längst geregelt. Es handelte sich aber um eine Gruppe schwer unterernährter Leute, die nach Überstehung schwerer Strapazen nach dem Westen befördert waren. Sie zeigten eine starke Empfänglichkeit für die Infektion.

Zu erwähnen ist noch, daß bei den zahlreichen Bewachungsmann-

schaften, die naturgemäß besser für sich sorgen konnten, zwar 2 Fälle von Darmkatarrh gemeldet wurden, diese einer Krankenhausbehandlung aber nicht bedurften. Auch das Pflegepersonal des Lazaretts blieb von der Infektion verschont.

Wenn somit aus dem wechselnden epidemiologischen Verhalten die große *Bedeutung allgemein hygienischer Faktoren für die individuelle Krankheitsbereitschaft* gefolgert werden kann, so zeigt die Untersuchung der *Mortalität* bei den einzelnen Gruppen, in wie hohem Maße auch der Krankheitsverlauf durch diese Momente beeinflußt wird. Die Lebensbedrohung durch den Ruhrinfekt erwies sich (vgl. Abb. 2) als ganz unterschiedlich, und zwar entsprach der größeren Morbidität auch eine hohe Sterblichkeit. Es muß als bemerkenswerte Tatsache hervorgehoben werden, daß innerhalb derselben Epidemie von den Erkrankten und im Lazarett Behandelten der einen Gruppe 20% (Lager A), bei den anderen Gruppen (Lager B und C sowie D, Batl. 2) nur 3 resp. 6% starben, während gleichzeitig bei den Erkrankten anderer Formationen der Verlauf so leicht war, daß Todesfälle überhaupt nicht verzeichnet wurden.




Bakteriologisch Pseudodysenterie D.
Mortalität.
Paratyphus B.

Abb. 2. Verschiedene Mortalität innerhalb derselben Epidemie je nach der dem Infekt vorausgehenden Ernährung und allgemeinen hygienischen Verhältnissen. Prozentverhältnis der Sterblichkeit und der positiven und negativen bakteriologischen Stuhlbefunde in der Zeit vom 1. I. bis zum 30. VI. in den Lagern: A (I), B und C (II), D, Batl. 1 und verschiedene kleine Kompanien (III) und D, Batl. 2 (IV).

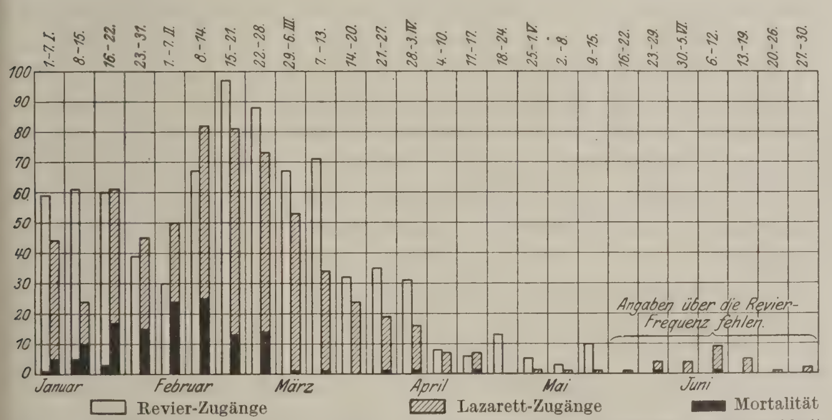



Abb. 3. Wirkung der Sanierung (ab Anfang 1. Woche Februar) auf Mortalität und Krankheitsverlauf. Überwiegen der schweren Fälle im Anfang der Epidemie, Vorherrschen der leichten (Revierzugänge!) nach der Sanierung. Neuaufflackern der Epidemie im Juni infolge schlechter Ernährung und größerer Arbeitsbeanspruchung.

Wöchentliche Zugänge und Mortalität des Lagers A. (Die Angaben über die Sterblichkeit beziehen sich auf die Todesfälle bei den in den einzelnen Wochen eingelieferten und nach längerer oder kürzerer Krankheitsdauer verstorbenen Patienten.)

Wie außerordentlich schwer der Verlauf der an anderen Orten relativ harmlosen Epidemie sich in A gestaltete, zeigt die Abb. 3. Vor Inangriffnahme der Sanierungsarbeit stieg die Mortalität der Lazarettkranken dieser Gruppe in der ersten Februarwoche bis auf 50% der eingelieferten Kranken! Die Morbidität war unter Zurechnung der leichter erkrankten und nur im Revier behandelten Patienten außerordentlich hoch. Sprechend ist nicht nur das Absinken der Mortalität nach Einsetzen der Sanierung, sondern auch die Milderung der Schwere der Erkrankung, wie sie in der von Mitte Februar ab einsetzenden Verminderung der Lazarettbedürftigen und gleichzeitigem Anstieg der leichten Revierkranken ihren Ausdruck findet. Kurz hingewiesen sei darauf, daß das erwähnte neue Aufflackern der Epidemie im Juni auch wieder Todesfälle zeitigte, die wochenlang vorher nicht mehr zu beklagen waren.

*Ätiologie.* Der Einteilung der Ruhrerreger in echte „toxische" Shiga-Kruse-Bacillen einerseits und die große Gruppe der sog. Pseudodysenteriebacillen, der „atoxischen Stämme" andererseits ist von klinischer Seite mit Recht widersprochen worden. Die beschriebene Epidemie mit der charakterisierten Mortalität und dem noch zu beschreibenden klinischen Verlauf auf einen atoxischen Stamm zurückzuführen, würde heißen, den Tatsachen Gewalt antun. Dagegen kann zugegeben werden, daß die Wirkung der Krankheitserreger bei erhaltener Widerstandsfähigkeit des Individuums eine relativ geringe war. Die Verifizierung des Stammes als Pseudodysenteriebacillus D gelang an Ort und Stelle Herrn Dr. *Trautmann* und wurde von dem *Kruse*schen Laboratorium in Leipzig bestätigt. *Shiga-Kruse*-Bacillen wurden in keinem einzigen Falle nachgewiesen, dagegen fanden sich bei wenigen Fällen Parathyphus B-Bacillen. Das prozentuale Verhältnis ist aus dem Diagramm (Abb. 2) ersichtlich. Hierbei ergab sich in Übereinstimmung mit vielen anderen Beobachtungen die Schwierigkeit der Züchtung aus den Stuhlgängen, so daß der Gesamtprozentsatz der positiven Befunde ein relativ geringer war (12%). Bedeutend ergiebiger waren die bakteriologischen Befunde bei Züchtung der Bacillen aus dem Leichendarm, die bei 45 Verstorbenen vorgenommen und in 23 Fällen, d. h. bei 50%, ein positives Ergebnis hatten.

Die ätiologische Bedeutung der im Laboratorium festgestellten Erreger muß anerkannt werden. Daß ihre Anwesenheit für die Entstehung der Krankheit aber nur eine der notwendigen Bedingungen darstellt und daß auch das Krankheitsbild in hohem Maße von anderen Faktoren beeinflußt wird, geht aus unseren Beobachtungen mit Klarheit hervor. Es sei auch bemerkt, daß selbst unter so ungünstigen Verhältnissen wie in dem Lager A, deren Mannschaft im allgemeinen eine außerordentlich hohe Empfänglichkeit für die Erkrankung zeigte, ein nicht geringer Teil der Leute den Ruhrbacillus in sich beherbergte, ohne mit Darm-

erscheinungen zu erkranken. Bei sorgfältiger dreimaliger Untersuchung eines jeden eingelieferten Patienten ergab sich, daß *auf der Höhe* der Epidemie prozentual die positiven bakteriologischen Befunde bei den darmgesunden Leuten sogar bedeutend zahlreicher waren als bei den Darmkranken. Es tritt hier eindeutig das Moment einer für die Krankheitsentstehung notwendigen *persönlichen Disposition* zutage.

Die bakteriologischen Befunde, über die hier nur kurz referierend berichtet werden konnte, führen im Zusammenhang mit der klinischen Beobachtung, aus der sich im Verlauf der Zeit ein Umschlagen der Erkrankungsform aus einer schwersten in eine relativ leichte ergab, zu der bei der Ruhr oft aufgeworfenen Frage des *Nosoparasitismus*. Die Frage kann hier nur gestreift werden. Als tatsächlicher Befund sei vermerkt, daß in der Zeit des *Abklingens* der Massenerkrankungen weder bei den Darm- noch den andersartig Erkrankten Bacillen im Stuhl festgestellt werden konnten. Ihr *Nachweis gelang aber wieder* bei der erneuten, durch nachträgliche Verschlimmerung der äußeren Verhältnisse bedingten Häufung von Darmerkrankungen im Juni. Die naheliegende Vorstellung einer im Verlauf einer Epidemie eintretenden Veränderung der Eigenschaften von Krankheitserregern — etwa einer Erhöhung der Virulenz bei der anfänglichen und ihre Abschwenkung bei der weiteren Passage — darf angedeutet werden. Die Frage der Entstehung der Ruhrseuche ist wiederholt in ähnlichem Zusammenhange diskutiert worden, und es besteht kein Zweifel darüber, daß manche epidemiologische Tatsachen durch die Annahme einer Entwicklung der Ruhrbacillen aus harmlosen Parasiten des Darmkanals am ungezwungensten gedeutet werden könnten. Für die Fragestellung verwertbare bakteriologische Untersuchungen liegen aber, abgesehen von der beschriebenen Umwandlung von Ruhr- in Colibacillen, nicht vor. So ist das Problem, obgleich sicherlich mit mancherlei Änderung unserer Vorstellungen über die Spezifität der Krankheitserreger und ihrer Unwandelbarkeit zu rechnen ist, zur Zeit noch nicht spruchreif.

Zur *Klinik* seien nur einige Momente hervorgehoben, die im Zusammenhang mit den besprochenen epidemiologischen Feststellungen Interesse bieten.

Das typische klassische Bild der Ruhr kam bei der Mehrzahl der Kranken erst nach Durchführung der Sanierung, also bei an sich schon *kräftigeren* Menschen, zur Beobachtung. Bei einer stark schematisierten Betrachtungsweise könnten 3 verschiedene Formen der Reaktion auf den Ruhrinfekt unterschieden werden, wobei aber diese Trennung nur für die uns hauptsächlich interessierenden Kranken des Lager A. Geltung hat. 1. Vor der Sanierung: Außerordentlich rascher in Tagen bis Stunden tödlicher Verlauf, schwere toxische, besonders den Kreislauf in Mitleidenschaft ziehende Erscheinungen, starker Durchfall mit

uncharakteristischen Stuhlgängen und dementsprechend geringen pathologisch-anatomischen Veränderungen. 2. Nach der Sanierung: Typisches Bild der Ruhr mit gleichzeitiger Abschwächung der toxischen Komponente. 3. Ruhrähnlicher Darmkatarrh mit guter Heilungstendenz während des Abklingens der Epidemie. Dies wären drei verschiedene Reaktionsformen auf den Ruhrinfekt, die abhängig sind von dem Allgemeinstand des Organismus. Bei der ersten Form erliegt der Körper dem Angriff, ehe sich das charakteristische lokale Krankheitsbild entwickelt hat, dessen Herausbildung (2. Form) eine gewisse Zeit und einen bestimmten Abwehrvorgang zur Voraussetzung hat. Die Entstehung der leichten 3. Form kann wie als Virulenzabschwächung des Erregers so auch als Immunitätssteigerung gedeutet werden.

Von Besonderheiten des Verlaufes sei noch hervorgehoben, daß zahlreiche schwere Fälle fieberfrei blieben, häufig mit Untertemperatur verliefen. Auch hier ein Fehlen der Reaktion! Der Tod erfolgte meist im Kollapszustand. Sehr häufig war eine schubweise Entwicklung der Krankheit mit wiederholten Rezidiven und nachfolgendem Übergang in das schwere und hoffnungslose Bild des chronischen Ruhrsiechtums, wie es zuerst in klassischer Weise *Heubner* beschrieben hat.

Von anderen Einzelheiten sei noch erwähnt die im Anfang häufige Kombination mit Ödemkrankheit, deren epidemiologische Kurve zusammen mit der Ruhrkurve absank. Bemerkenswert war die schwerschädigende Wirkung der Kälte, die bei unsachgemäß transportierten Kranken und bei Heizungsschwierigkeiten besonders am Kreislaufsystem sehr deutlich zutage trat.

Die vorstehend geschilderten, bei Kriegsgefangenen beobachteten Erkrankungen waren im Abklingen, als bei einer deutschen, in demselben Abschnitt liegenden Fronttruppe es gleichfalls zu einer Häufung von Darmerkrankungen kam. Da zahlreiche Möglichkeiten für eine Kontaktinfektion vorlagen, und bei einer größeren Anzahl von Fällen derselbe Ruhrstamm (Pseudodysenterie D) festgestellt wurde, der übrige Bereich der Division aber von Erkrankungen frei blieb, darf ein ätiologischer Zusammenhang zwischen beiden Epidemien angenommen werden. Sehr bezeichnenderweise war der Krankheitsverlauf bei sämtlichen Deutschen ein ausgesprochen leichter. Zwar kamen zahlreiche Fälle zur Beobachtung, die das typische Bild der Ruhr mit Tenesmus und charakteristischen Stuhlgängen darboten, doch fehlten toxische Komponenten fast ausnahmslos, und bei einer Anzahl von Kranken konnte auch klinisch kaum von einer Ruhr, sondern nur von einem leichten ruhrähnlichen Darmkatarrh gesprochen werden. In der Abb. 4a ist der Versuch gemacht worden, diese beiden Gruppen zahlenmäßig nach ihrem Vorherrschen in den verschiedenen Perioden

der Epidemie zu sondern. Es ergibt sich dabei für den Anfang der Epidemie in den ersten Wochen des Junis das Vorherrschen uncharakteristischer Fälle, während im Juli und der ersten Hälfte August die klinisch oder bakteriologisch gesicherte Ruhr überwiegt. Beim späteren Abklingen der Epidemie beherrschen wiederum die leichten, symptomenarmen Fälle das Bild: die Ruhr erlischt ebenso wie sie angefangen hatte unter dem Bilde eines „Darmkatarrhs". Das Ende dieser deutschen Epidemie gestaltete sich also gleich wie das der Russenerkrankungen. Dagegen unterscheiden sich die beiden Epidemien in ihrem Anfang, indem bei den körperlich widerstandslosen Russen explosionsartig schwerste Erkrankungen auftreten, während sich bei den Deutschen die Erkrankungen in geringerer Zahl und leichter Form entwickeln.

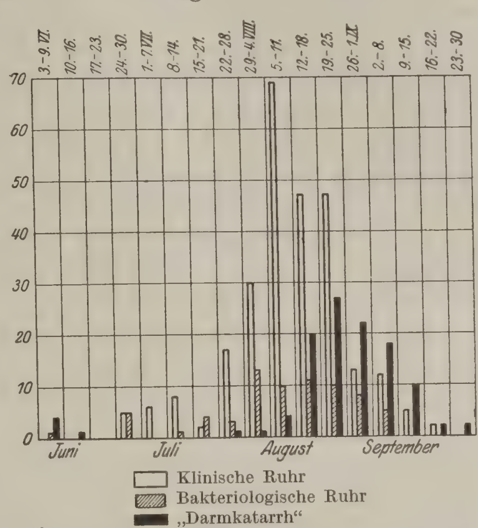


Abb. 4 a. Beginn einer Epidemie bei einer deutschen Truppe mit uncharakteristischen Fällen, die auch beim Abklingen der Seuche vorherrschten. Wöchentliche Erkrankungszahl.

Wenn der, besonders im Vergleich zu dem bei den Russen beobachteten, außerordentlich leichte Verlauf der Erkrankungen auch eine zwanglose Erklärung in der größeren Widerstandsfähigkeit der deutschen Soldaten fand, so blieb doch zu erwägen, warum die Epidemie innerhalb einer kleinen Formation trotz aller ergriffenen Maßnahmen eine relativ starke Verbreitung fand. So wichtig bei der Ruhr die Kontaktinfektion sein mag, an sich ist diese nach den vielfältigen Erfahrungen des Krieges zur Erklärung ungenügend. In unserem Falle darf auf die Ende Juli einsetzende starke *Hitze* als mitwirkenden Faktor hingewiesen werden. Erst von diesem Zeitpunkt ab kam es zu einer starken Häufung der bis dahin nur vereinzelt beobachteten Erkrankung. Mit Abklingen der Hitze fiel auch die Zahl der Ruhrerkrankungen. Die zeitliche Übereinstimmung der Erkrankungskurve mit derjenigen der äußeren Temperatur konnte, unter Benützung über die letztere beim

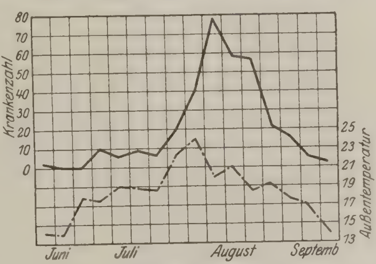


Abb. 4 b. Vergleich der bakteriologisch und klinisch gesicherten Ruhrzugänge (————) mit der durchschnittlichen Mitteltemperatur der Außenluft (—·—·—·—·).

Korpskommando geführten Notizen, genauer verfolgt werden. Das Nähere zeigt die Abb. 4 b. Es ergibt sich hierbei eine Übereinstimmung, die uns über eine Zufälligkeit hinauszugehen scheint, und bei deren Deutung wir eher an eine Minderung der Widerstandskraft im allgemeinen und eine Wirkung der Hitze auf den Darmkanal im einzelnen denken möchten, als an eine Erhöhung der direkten Übertragungsgefahr. Die zahlenmäßige Festlegung der Hitzeeinwirkung als eines krankheitsbefördernden Agens — eine an sich bei der Ruhr ganz banale Beobachtung — gewinnt bei Gegenüberstellung zu den Beobachtungen bei der ersten Epidemie, bei der sich Kälte als schädlich erwies, an Interesse.

Es ist bekannt, daß die Ruhr trotz ihrer Kontagiosität epidemiologisch so ihre eigenen Wege geht, daß sie auch heute noch von den Vertretern der lokalistischen Lehre als der Typus einer an Ort und Stelle gebundenen Krankheit aufgefaßt wird. In ihrer starrgebliebenen Form ist diese Lehre sicher nicht zutreffend. Ihre Aufrechterhaltung ist aber verständlich als Reaktion auf die vorwiegend bakteriologische Einstellung der neueren Forschung und auf die Dogmatik der Kontaktinfektionstheoretiker. Aus den vorstehend beschriebenen Beobachtungen scheint uns jedenfalls mit Sicherheit hervorzugehen, daß der epidemiologische Verlauf der Ruhr sowie das klinische Verhalten des einzelnen Falles nicht von den Lebenseigenschaften der angeschuldigten Bakterien allein abgeleitet werden dürfen. Maßgebend ist die konstitutionelle Widerstandskraft des Individuums, die von vielfältigen äußeren Faktoren und vor allem dem Ernährungszustande abhängig ist. Für die Bekämpfung der Ruhr liegt hierin die Mahnung, sich nicht wie im Kriege ausschließlich von den Grundsätzen der Kontagionslehre leiten zu lassen.

## Literatur.

*Beitzke*, Berlin. klin. Wochenschr. **54**, 625. 1917. — *Böhnke, His, Schittenhelm*, verschiedene Abschnitte im Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege. 1921. — *Gottstein*, Allgemeine Epidemiologie. 1897. — *Heubner*, Dysenterie in Ziemssens Handbuch der inneren Medizin. 1874. — *Hoffmann*, Die deutschen Ärzte im Weltkriege. 1920. — *Jungmann* und *Neisser*, Med. Klinik 1917, Nr. 5. — *Kruse*, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. in Warschau 1917.

# Die Wirkung der cervicalen Sympathektomie auf die Angina pectoris und die Ausfallserscheinungen nach diesem operativen Eingriff.

Von

**Prof. R. Kohler und Dr. G. von der Weth.**

Mit 3 Textabbildungen.

Unsere Kenntnisse von der Funktion des vegetativen Nervensystems fußen im wesentlichen auf den Ergebnissen des Tierexperiments und auf pharmakologischen Erfahrungen mit Stoffen, die auf einzelne Teile dieses Systems isoliert fördernd oder hemmend einwirken. Trotz der ungeheueren Arbeit, die von zahlreichen Forschern auf diesem Gebiete geleistet wurde, ist unser Wissen bei der großen Kompliziertheit der vegetativen Funktionen noch sehr lückenhaft geblieben, hauptsächlich deshalb, weil der pharmakologische Weg naturgemäß in vielen Fragen keinen Aufschluß bringen konnte, und weil die Resultate des Tierexperiments gerade hier nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar sind. Vorzüglich gilt das z. B. von der vasomotorischen Beeinflussung der äußeren Haut, in der sich beim Menschen das Gefäßnervensystem zu einem ungleich feineren und ausgiebigeren Regulationsmechanismus gegenüber äußeren Einflüssen, besonders solchen der Temperatur, entwickeln mußte als beim behaarten Tiere. Beim Menschen konnte nur gelegentlich aus den Ausfallserscheinungen bei gewissen Erkrankungen des Nervensystems sowie nach traumatischer Durchtrennung eines peripheren Nerven mit seinen sympathischen und parasympathischen Fasern oder bei Schädigung des Grenzstrangs durch Schußverletzung oder Druck eines Tumors auf die Aufgabe der einzelnen vegetativen Fasersysteme geschlossen werden. Heute verschafft uns die Chirurgie des vegetativen Nervensystems, deren Einführung in Deutschland wir *Brüning* zu verdanken haben, die Möglichkeit, mit der Sicherheit eines Experiments auch beim Menschen dem subtilen Getriebe der sympathischen und autonomen Funktionen nachzugehen, und es ist bestimmt zu erwarten, daß bei ihrem weiteren Ausbau noch

wichtige Fragen der Anatomie, Physiologie und Pathologie gelöst und auch unsere heutigen Anschauungen in wesentlichen Punkten berichtigt werden. Dazu ist es notwendig, die zur Operation gelangenden Fälle vorher und nachher mit allen uns zur Verfügung stehenden Hilfsmitteln physiologischer und pharmakologischer Methodik zu untersuchen und auch weiterhin fortlaufend zu beobachten, um etwa im Laufe der Zeit eintretende Kompensationserscheinungen, vikariierendes Einspringen niederer Zentren oder sich ausbildende periphere Automatismen kennen zu lernen.

Was den Sympathicus anlangt, so hat schon die periarterielle Sympathektomie von *Lériche* unser Wissen über die vegetativen Gefäßfunktionen bereichert. Eine größere Förderung ist durch die Operationen am Grenzstrang und seinen Ganglien zu erhoffen. Während nämlich bei der Unterbrechung der periarteriellen Wege immer noch sympathische Fasern mit den spinalen Nerven zur Peripherie gelangen, somit die Wirkung dieses Systems zwar beschränkt, aber nicht vollständig ausgeschaltet wird, haben wir nach einer Grenzstrangexcision das zugehörige Körpergebiet von jedem sympathischen Einfluß frei, und wir können Untersuchungen an sympathicuslosen Körperteilen anstellen. Bezüglich der Blutgefäßinnervation an einer solchen Extremität haben wir dann die umgekehrten Verhältnisse wie nach Durchtrennung peripherer Nerven, wo der mit den motorischen Fasern verlaufende Parasympathicus vollständig unterbrochen wird. Wenn auch die in diesen Nerven eingeschlossenen sympathischen Wege ausfallen, so bleiben doch immer noch die periarteriellen sympathischen Geflechte intakt erhalten.

Das funktionelle Verhalten der Hautgefäße nach Durchtrennung peripherer Nerven ist verschiedentlich untersucht worden, in letzter Zeit insbesondere von *Ebbecke* und von *Breslauer*. Die Resultate nach Sympathektomie werden eine wertvolle Ergänzung dazu bilden.

Ein Beitrag zur Sympathicusfunktion soll im folgenden durch Mitteilung der Untersuchungsergebnisse an der Patientin M. geliefert werden, bei welcher zum erstenmal in Deutschland von *Brüning* die linksseitige cervicale Sympathektomie wegen Angina pectoris ausgeführt worden ist.

Leider war es uns bei dieser Kranken aus äußeren Gründen nicht möglich, *vor* dem operativen Eingriff alle Untersuchungsmethoden anzuwenden; denn der Entschluß zur Operation wurde wegen der plötzlich sehr gehäuft auftretenden Anfälle schwerster angiospastischer Stenokardie sehr schnell gefaßt. Bei dem einseitigen Eingriff ließ sich jedoch die andere Seite zum Vergleich heranziehen. Wir möchten aber im voraus bemerken, daß durch die Komplikation mit einer peripheren Arteriosklerose einige Untersuchungsergebnisse, besonders

die plethysmographischen Ausschläge, nicht so klar zum Ausdruck kommen konnten, wie es in Zukunft bei anderen Kranken zu erwarten steht. Auch ist bei der Wertung der Beobachtungen auf der operierten Seite im Vergleich zur anderen deshalb Vorsicht geboten, weil eine Neigung zu Angiospasmen auch an den peripheren Arterien besteht. Alle Schlußfolgerungen sollen daher mit Vorbehalt wiedergegeben werden, bis wir an weiterem Material mehr Erfahrungen gesammelt haben.

Über die Kranke, welche seit 1913 auf unserer Klinik dauernd in Beobachtung war, sind von *Brüning*, von *Littauer* und dem einen von *uns* (*Kohler*) an anderer Stelle kürzere Mitteilungen gemacht worden. Hier sollen die Krankengeschichte ausführlicher wiedergegeben und die Ergebnisse weiter ausgedehnter Untersuchungen behandelt werden.

*Krankengeschichte.*

Frau M., jetzt 60 Jahre alt. Familienanamnese o. B. Als Kind Windpocken, Masern und Scharlach, sonst stets gesund. Menses vom 15. bis 44. Lebensjahr. Nach der Menopause wegen Melancholie 6 Wochen in einer psychiatrischen Klinik. 1 Partus, 1 Abort. Der Ehemann ist gesund.

Das jetzige Leiden begann im Jahre 1908. Die Patientin bemerkte „Stechen“ im linken Daumen, später im ganzen linken Arm und im Kopf. Behandlung mit Elektrizität. 1909 trat Doppelsehen auf. Aufnahme in die Nervenklinik der Charité, Behandlung mit Schmierkur und Jodkali. Die Beschwerden im linken Arm traten in den folgenden Jahren öfters wieder auf. 1913 kamen ähnliche Schmerzen auch im rechten Fuß hinzu. Unter plötzlich auftretendem Stechen und Brennen wurde die Haut des Fußes bläulich verfärbt und hart. Aspirin linderte die Schmerzen. Wegen starken Herzklopfens mit Angstgefühl suchte sie unsere Poliklinik auf und wurde in die Klinik aufgenommen.

*Status* bei der Aufnahme im September 1913: Kleine, sehr lebhafte und aufgeregte Frau von grazilem Körperbau, mäßig entwickelter Muskulatur und sehr geringem Fettpolster, mit auffällig kirschroter Hautfarbe, besonders im Gesicht, und rotbläulich verfärbten Schleimhäuten. Thorax starr, mit etwas erweiterten Lungengrenzen. Sonst Lunge o. B. Am Herzen stark hebender Spitzenstoß im 5. Intercostalraum in der Mamillarlinie. Aortenkonfiguration, keine Verbreiterung nach rechts. Töne rein. Röntgenologisch etwas breiter und dichter Aortenschatten. Puls kräftig, von normaler Frequenz bei gespannter Arterienwand. Abdomen: Harter Milztumor, der bis 2 Querfinger unter den Rippenbogen reicht. Leber etwas vergrößert und verhärtet. Harn enthält $^1/_2{}^0/_{00}$ Albumen, kein Saccharum. Im Sedimente einige Leukocyten und Blasenepithelien. Blutstatus: Hämoglobin 120%, Erythrocyten 6 Millionen, Leukocyten 8000. Differentialzählung: Neutrophile 81%, Eosinophile 5%, Basophile 1%, Lymphocyten 7%, Mononucleäre 6%. Wassermann ++. Blutdruck max. 200, min. 120 mm Hg. Körpertemperatur normal. Die Haut am rechten Fuß, besonders an der großen Zehe ist bläulich gefärbt und fühlt sich heißer an als links. Öfters treten Anfälle von Herzklopfen mit Brustschmerzen und Angstgefühl auf.

*Diagnose*: Polycythaemia rubra. Erythromelalgie am rechten Fuß. Angina pectoris.

*Behandlung* mit Schmierkur, Fußbädern, Faradisieren des rechten Fußes, Aspirin, Nitroglycerin.

Während der Beobachtung treten die Schmerzen im rechten Fuß, besonders in der großen Zehe häufiger in heftigen Attacken auf unter stärkerer Blaufärbung der Haut.

Nach 14 Tagen aus der Klinik als gebessert entlassen. Die Schmierkur wird zu Hause fortgesetzt. In den folgenden Jahren dauernd ambulante Beobachtung, zeitweise Aufnahme in die Klinik. Januar 1914 Blutstatus: Hämoglobin 150%, Erythrocyten 9 Millionen. In der Folge traten immer wieder dieselben Beschwerden auf. Besserung nach Aderlaß. Von 1916 ab anfallsweise starke Kopfschmerzen und Schwindelgefühl, auch die Herzbeklemmungen kamen immer häufiger und heftiger. 1920 hat sich der Status kaum verändert gegenüber dem im Jahre 1913. Ophthalmologisch konnte ein Fundus polycythaemicus festgestellt werden. Die Herzanfälle haben typisch anginösen Charakter: Plötzlich bekommt die Patientin heftige Schmerzen hinter dem Sternum, die in den Rücken und in beide Arme ausstrahlen mit dem Gefühl, als ob der Brustkorb zusammengeschnürt würde und Herzklopfen. Gleichzeitig heftiges Brennen in den Beinen. Ein solcher Anfall, der mit Tachykardie einhergeht, dauert einige Stunden und hört dann ganz plötzlich auf. Behandlung mit Diuretin, Nitroglycerin, Jodkali bringt etwas Linderung.

1921 Röntgenbestrahlung der Knochen. Danach senkt sich der Blutdruck auf 130 mm Hg und auch der Blutbefund bessert sich, insbesondere ging der Hämoglobingehalt von 128% kontinuierlich auf 111% herab. Auch bezüglich ihres subjektiven Befindens konnte die Kranke als erheblich gebessert entlassen werden. Die Besserung hielt aber nur einige Wochen an.

1922 änderte sich das Krankheitsbild insofern, als nun die Schmerzanfälle unter etwas anderen Erscheinungen vorwiegend im linken Fuß auftraten. An diesem wurde die Haut der großen und kleinen Zehe dunkelblau und nach kurzer Zeit weiß. Dabei waren die Zehen so empfindlich, daß man sie nicht berühren durfte. Der Puls an der Pediaea verschwand vollständig. Es handelt sich also zweifellos um einen Raynaud. Gelegentlich kam es auch zu Anfällen vom *Ortner*schen Typus im Leib. Während des Aufenthaltes in der Klinik trat eine leichte Hemiplegie hinzu, die aber schnell und vollständig zurückging. Kurz danach machte die Patientin aus Verzweiflung über die heftigen Schmerzattacken im linken Fuß abwechselnd mit Angina pectoris-Anfällen in der Klinik einen Suicidversuch. Der Blutdruck war im Durchschnitt maximal 130—160 mm Hg. Während eines stenokardischen Anfalles stieg er jedesmal steil an bis zur Höhe von 200 bis 240 mm Hg, um nachher wieder zum früheren Wert herabzusinken.

Nach kurzer Besserung und Entlassung aus der Klinik häuften sich die Schmerzen im Fuß derart, daß der Kranken die periarterielle Sympathektomie am linken Bein empfohlen wurde. Diese Operation wurde am 4. I. 1923 von *Brüning* ausgeführt[1]). Da nachher etwa jeden zweiten Tag schwerste Stenokardie auftrat, wurde am 16. I. die linksseitige cervicale Sympathektomie mit Entfernung des unteren Pols des Ganglion cervicale supremum sowie der Ganglien unterhalb bis zum Ganglion stellatum herab angeschlossen. Am 28. I. wurde Frau M. wieder in unsere Klinik aufgenommen und beobachtet. Auch nach ihrer Entlassung im April ist sie immer wieder einige Zeit zur Nachkontrolle und zur Vervollständigung der Befunde bei uns gewesen.

---

[1]) Der Erfolg des periarteriellen Eingriffes schien zuerst ein negativer zu sein. Bereits am 22. I., also 18 Tage nach der Operation, traten wieder Schmerzen im linken Fuß in der alten Form auf und wiederholten sich häufig bis zum März. Im Februar zeigte sich sogar an der Spitze der kleinen Zehe eine Hautgangrän. Nach Abstoßung des nekrotischen Hautbezirks Ende März heilte jedoch die Wunde gut ab und von da ab ist die Kranke bis jetzt von den Raynaudattacken verschont geblieben.

*Wirkung der cervicalen Sympathektomie auf die Angina pectoris und auf den Blutdruck.*

Die Wirkung der cervicalen Sympathektomie auf die Stenokardie war sofort eine ganz eklatante. In den ersten Monaten nach dem Eingriff traten nur noch alle 2—3 Tage einige Stunden lang unbestimmte, durchaus erträgliche Brust- und Rückenschmerzen oder Bauchschmerzen auf, die wohl in ihrer Lokalisation, nicht aber bezüglich ihres Charakters an die früheren Anfälle erinnerten. Vor allem fehlten dabei alle Herzbeschwerden. In der letzten Zeit ist die Besserung noch weiter fortgeschritten. Die Kranke ist also durch den Eingriff am Sympathicus bis jetzt praktisch von ihrem Leiden geheilt.

Durch die linksseitige cervicale Sympathektomie sind auf dieser Seite alle 3 vom Grenzstrang zum Herzen führenden Nervenbahnen unterbrochen. Das Zentrum (2. Ordnung) für die Nervi accelerantes liegt wahrscheinlich im untersten Hals- und obersten Brustmark und wird in seinem Tonus vom allgemeinen vegetativen Zentrum im Zwischenhirn beherrscht. Vom Rückenmark ziehen die Bahnen zum Halsgrenzstrang. Von jedem der 3 obersten Grenzstrangganglien, dem Ganglion cervicale supremum, inferius — welches beim Menschen fast stets mit dem Ganglion cervicale medium verschmolzen ist — und dem Ganglion stellatum, geht je ein Faserbündel aus und senkt sich in die aus sympathischen und autonomen Bahnen gemischten extrakardialen Plexus ein. Die linke Coronararterie wird vorwiegend vom linken Sympathicus versorgt.

Soviel wir wissen, werden auf sympathischem Wege sowohl zentripetale (Schmerz-)Reize als auch zentrifugale Impulse fortgeleitet. Die Wirkung des Sympathicus auf die Coronargefäße wird später behandelt werden.

Was das Wesen der Angina pectoris in vorliegendem Falle anlangt, so erscheint es in Anbetracht der Kombination mit anderen angiospastischen Zuständen unzweifelhaft, daß es sich um eine Angina pectoris vasomotorica (*Nothnagel*) handelt. Die schmerzhaften Attacken werden hervorgerufen durch eine vorübergehende Kontraktion der Coronargefäße auf einen uns noch unbekannten nervösen Reiz hin. Durch diese Kontraktion entsteht der Brustschmerz. Die Erregung wird aber auch auf sympathischen Bahnen zum Rückenmark geleitet und springt hier auf die sensiblen und motorischen Fasern des in gleicher Höhe austretenden peripheren Nerven über, wodurch sich die in die Arme, besonders ins Ulnarisgebiet, ausstrahlenden Schmerzen und das Gefühl der Zusammenschnürung am Brustkorb erklärt. Gerade bei der vasomotorischen Form der Angina pectoris liegt die Annahme einer Kontraktion der Coronargefäße so nahe, weil ein Angiospasmus auch in anderen Gefäßbezirken vor allem im ausgedehnten Splanchnicus-

gebiet durch die ausgesprochene Blutdrucksteigerung während des Anfalls zweifelsfrei bewiesen wird. Unsere Kranke zeigte diese Erscheinung in ganz typischer Weise, wie aus der später wiedergegebenen Blutdruckkurve, welche von *Brüning* begonnen und von uns weitergeführt worden ist, ersichtlich ist. Auch bei den anderen Formen der Stenokardie, bei der Angina pectoris vera, bei der Angina ohne Wanderkrankung der Kranzgefäße im Gefolge mannigfacher Herz- und Perikarderkrankungen, ferner bei der nervösen und toxischen Form ist die Blutdrucksteigerung während des Paroxysmus etwas Gewöhnliches. Da sich fast in jedem dieser Fälle eine besondere Labilität und erhöhte Erregbarkeit des Gefäßsystems nachweisen läßt, wird man auch bei diesen Stenokardieformen eine Kontraktion der Coronargefäße als wesentliches Moment in der Genese der Anfälle vermuten dürfen[1]). Fraglich ist dann, ob der Schmerz direkt durch diese Vasoconstriction entsteht oder sekundär im Herzmuskel infolge der mangelnden Blutversorgung. *Fröhlich* und *Meyer* haben nachgewiesen, daß ein arterieller Gefäßkrampf, sofern er sich nicht lediglich auf die Arteriolen erstreckt, intensive Schmerzen verursacht. Andererseits hat *Erb* gezeigt, daß bei mangelnder Blutzufuhr im tätigen Muskel heftige Schmerzen auftreten. Berücksichtigt man aber die Erfahrung, daß am Herzen trotz hochgradiger zu schwieliger Myokarditis führender Ischämie auch vor Einsetzen der anatomischen Veränderungen keine Stenokardie aufzutreten braucht, so wird man eher geneigt sein, den Coronarkrampf selber als schmerzhaft anzusehen. Der Herzschmerz stünde dann in Parallele zum Kolikschmerz muskulöser Hohlorgane, der ebenfalls auf einem Krampf der glatten Muskulatur beruht (*Brüning*, *L. R. Müller*, *Pal*). Wenn nach der Ausbildung von Herzschwielen gelegentlich die stenokardischen Anfälle wegbleiben, so kann das auch so gedeutet werden, daß aus dem Herzen stammende Reize in Wegfall kommen, oder daß der Sympathicustonus im Herzgebiet durch die anatomischen Veränderungen an der Peripherie herabgesetzt wird. Denn daß der Tonus durch den Zustand des Erfolgsorgans mitbestimmt wird, ist nach allgemeiner Erfahrung wohl unzweifelhaft.

Auf diese Fragen sind wir deshalb etwas näher eingegangen, weil sie für die Auffassung von der Wirkungsweise der Sympathektomie von Wichtigkeit sind. Man könnte sich zunächst einfach vorstellen, daß durch die Unterbrechung der sympathischen Bahnen vom Herzen zum Rückenmark die Schmerzleitung unterbrochen wäre. Es würde also nach wie vor zu Gefäßkrisen kommen, jedoch ohne daß sie schmerz-

---

[1]) Vergleiche jedoch die abweichenden Anschauungen von *Wenckebach* und *Eppinger* (l. c.), ferner in der Zusammenstellung bei *Romberg* (l. c., S. 73).

haft empfunden würden[1]). Gegen diese Auffassung spricht das Verhalten des Blutdrucks nach der Operation. Wir geben hier die sehr lehrreiche fortlaufende Blutdruckkurve vor und nach dem Eingriff wieder.

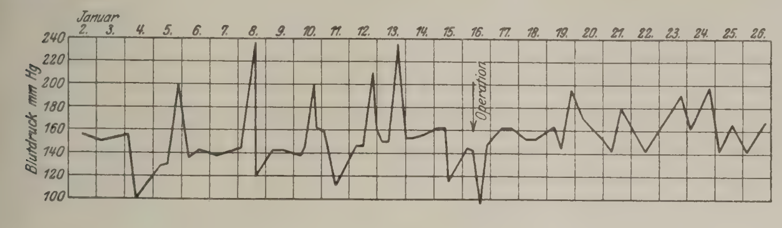



Abb. 1.

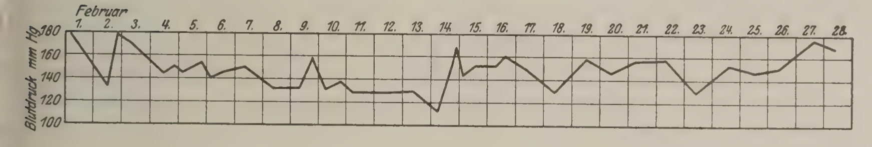



Abb. 2.

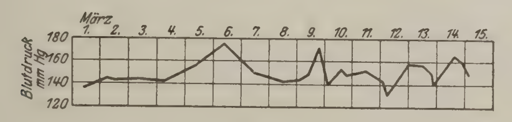



Abb. 3.

**Abb. 1—3. Maximaler Blutdruck vor und nach der cervicalen Sympathektomie.**

Vor der Operation bis zum 13. Januar sieht man die steilen Gipfel, welche immer einem stenokardischen Anfall entsprechen. Der Blutdruck schnellt bis 220—240 mm Hg in die Höhe, während er sich in der Zwischenzeit zwischen 130 und 160 mm Hg bewegt. In den Tagen nach der Operation treten noch kleinere Zacken auf, ohne daß es zum Anfall kommt. Später hält sich der Druck unter 180 mm.

Das Aufhören der paroxysmalen Blutdrucksteigerungen nach der Operation beweist, daß die Wirkung der Sympathektomie nicht lediglich auf einer Unterbrechung der zentripetalen Schmerzleitung beruhen kann, sondern vielmehr auf einer Ausschaltung der auslösenden Reize.

---

[1]) Es ist in der Tat anzunehmen, daß der Schmerz bei der Angina pectoris auf sympathischer Bahn zentralwärts geleitet wird. Für die Kolikschmerzen muskulärer Hohlorgane ist die Schmerzleitung durch den Sympathicus von *Brüning* und *Gohrbandt* erwiesen worden. Wenn neuerdings *Eppinger* und *Hofer* gezeigt haben, daß die stenokardischen Anfälle nach Depressordurchschneidung ausblieben und diesen Erfolg auf die Unterbrechung zentripetaler *para*sympathischer Bahnen zurückführen, so hat *Brüning* inzwischen auf Grund der anatomischen Studien von *Braeucker* darauf hingewiesen, daß der N. depressor mehr sympathische als parasympathische Fasern enthält.

Der Ursprung und das Wesen dieser Reize, die zur Coronarkontraktion führen, ist uns noch nicht bekannt. Die chronisch entzündlichen Veränderungen in den sympathischen Ganglien, welche scheinbar regelmäßig bei angiospastischen Zuständen gefunden werden und auch in unserem Falle gefunden worden sind, legen die Vermutung nahe, daß hier die Ursache für die Labilität und Reizbarkeit des Sympathicus gelegen ist, die durch akzidentelle Momente zum Gefäßkrampf führt. Mögen nun die wirksamen Reize aus der Peripherie (vom Herzen, von den Herzgefäßen oder auch von der Aorta) stammen, oder mögen sie weiter zentralwärts, z. B. in den Ganglien, entstehen und im Vasomotorenzentrum eine Constriction mehr oder weniger großer Gefäßgebiete veranlassen, in jedem Falle wird die Wirkung der cervicalen Sympathektomie darin zu suchen sein, daß solche Reize nicht mehr entstehen oder nicht mehr wirksam sind.

Für die Frage, ob auch bei anderen Formen der Angina pectoris der Coronarspasmus das wesentliche Moment bildet, ist es von Wichtigkeit, in Zukunft bei solchen operativen Fällen den Blutdruckverhältnissen genügend Beachtung zu schenken.

Ist die Voraussetzung richtig, daß der Anginaanfall durch eine Coronarkontraktion zustande kommt, so wäre durch die Wirksamkeit der Sympathektomie der Beweis erbracht, daß der Sympathicus beim Menschen der constrictorische Nerv für die Herzgefäße ist. Bisher war der Einfluß des Sympathicus auf die Coronargefäße noch nicht geklärt. Im Tierexperiment sind die Ergebnisse der verschiedenen Forscher vollständig widersprechend[1]). Auch eine andere Beobachtung, die in unserem Falle gemacht werden konnte, spricht in diesem Sinne: 7 Tage nach der Operation konnte durch Injektion von 1 mg Adrenalin ein typischer stenokardischer Anfall ausgelöst werden, und auch späterhin hatte eine Adrenalininjektion denselben Erfolg, so daß das Mittel nicht mehr angewendet werden konnte. Da nach Analogie der Erfahrungen am Auge im Anschluß an die Durchtrennung des Grenzstrangs offenbar eine sehr rasche Degeneration der peripheren Bahnen bis in ihre Endverzweigungen eintritt, werden diese Anfälle nach Adrenalin vermutlich durch Reizung der Coronarien und des *rechtsseitigen* Sympathicus ausgelöst.

Daß die linksseitige Exstirpation des Halssympathicus zur Erzielung eines vollen therapeutischen Erfolgs bei der Angina pectoris genügt, wie auch die Fälle von *Jonnescu* und *Tuffier* beweisen, kann einmal darauf beruhen, daß bei der Stenokardie das *linke* Herz und die *linke* Coronararterie vorwiegend beteiligt sind, und daß diese Teile hauptsächlich vom *linken* Sympathicus (und Vagus) versorgt werden.

---

[1]) Siehe *Tigerstedt*, l. c., IV, S. 172.

Außerdem muß aber wohl als ebenso wichtiges Moment zur Erklärung die Erfahrung herangezogen werden, daß ganz allgemein nach Unterbrechung sympathischer Bahnen der Tonus in großen Teilen dieses Systems herabgestimmt wird. So hat *Brüning* beobachtet, daß nach periarterieller Sympathektomie an der Arteria femoralis nicht nur ein trophisches Geschwür an der Ferse, sondern auch ein Decubitalgeschwür am Gesäß zur Abheilung kam. Auch verschwinden gelegentlich nach demselben Eingriff die vasomotorischen Störungen auch auf der anderen Seite oder an anderen Körperteilen. Wahrscheinlich kommt es zur Herabsetzung des Sympathicustonus durch den Ausfall tonuserhöhender zentripetaler Reize. In diesem Zusammenhang sei auch erwähnt, daß bei unserer Kranken während des Eingriffs am Sympathicus der Blutdruck bis auf 95 mm Hg herabsank, offenbar durch eine vom Vasomotorenzentrum vermittelte Fernwirkung auf das Splanchnicusgebiet. Eine dauernde Herabsetzung des erhöhten Blutdrucks läßt sich jedoch durch die linksseitige cervicale Sympathektomie nicht erzielen, wie die Erfahrungen von *Brüning* bei der genuinen Hypertonie lehren und wie auch unser Fall zeigt.

### *Wirkung auf den arteriellen Seitendruck.*

Durch die linksseitige cervicale Sympathektomie sind aber nicht nur die Schwankungen des allgemeinen Blutdrucks und des Kontraktionszustandes der Coronargefäße beeinflußt worden. Die Unterbrechung der sympathischen Bahnen zur linken Gesichtshälfte und zum linken Arm hat auch den Gefäßtonus in diesen Gebieten herabgesetzt. Am linken Arm äußert sich diese Veränderung durch eine Verminderung des arteriellen Seitendrucks. Bei wiederholt im Laufe der Zeit angestellten Messungen mit dem Riva-Rocci zeigte sich fast stets eine deutliche Differenz der maximalen und minimalen Druckwerte von 5—20 mm Hg zwischen beiden Armen. Dieser Unterschied hat mit dem allgemeinen Blutdruck, der ja hauptsächlich durch den arteriellen Kontraktionszustand des großen vom Splanchnicus versorgten Gefäßgebiets bedingt ist, nichts zu tun. Daher war eine Verschiedenheit auch unabhängig von der Höhe des Blutdrucks fast stets nachweisbar.

Aus der Herabsetzung des Seitendrucks in der linken Arteria brachialis muß man schließen, daß im vorliegenden Falle die Erweiterung des Gefäßes und seiner Äste größer ist als der Vermehrung der Blutzufuhr entspricht. Denn bei umgekehrtem Verhalten müßte der Seitendruck erhöht gefunden werden. Es ist durchaus möglich, daß in anderen Fällen nach der cervicalen Sympathektomie ein erhöhter arterieller Druck in den betroffenen Körpergebieten herrscht. Auch im Tierexperiment wurden nach demselben Eingriff wider-

sprechende Befunde von *Vulpian* und von *Daster* und *Morat* erhoben. So dürfte es sich auch erklären, daß *Lériche* und *Seifert* nach periarterieller Sympathektomie eine Steigerung des peripheren Drucks angeben.

Weiterhin wurden die Erscheinungen am Auge sowie die Schweißsekretion beobachtet, ferner zur Prüfung des funktionellen Verhaltens der Blutgefäße in den sympathicusfreien Bezirken die Hautfarbe und -temperatur, der Erfolg mechanischer, thermischer oder chemischer Reizung der Haut und die Änderung des Armvolumens mittels der Plethysmographie nach mannigfacher Reizung unter steter gleichzeitiger Vergleichung mit der anderen Seite.

Da bei den Ergebnissen dieser Beobachtungen und ihrer Erklärung die bisher bekannten anatomischen und physiologischen Tatsachen herangezogen werden müssen, soll das für uns Wichtigste, um Wiederholungen zu vermeiden, vorangeschickt werden[1]).

Die *Blutgefäßinnervation* erfolgt aller Wahrscheinlichkeit nach im *ganzen* Körper antagonistisch durch die beiden großen Systeme; und zwar führt der Sympathicus die constrictorischen, das parasympathische System die dilatatorischen Fasern. Für die Hirngefäße sowie für die Gefäße der Speicheldrüsen ist eine solche antagonistische Innervation erwiesen, für die Gefäße an Rumpf und Extremitäten äußerst wahrscheinlich gemacht. Vom Rückenmark aus werden die entgegengesetzten Reize auf getrennten Bahnen zur Peripherie geleitet. Über zentrale Bahnen, die vom Gehirn durch die Oblongata zum Rückenmark ziehen, ist noch nichts bekannt. Man weiß daher auch noch nicht, ob eigene dilatatorische Bahnen im Gehirn und Rückenmark existieren. Ebenso unentschieden ist die Frage, ob das Gehirn ein besonderes Dilatatorenzentrum besitzt. Jedenfalls liegt im Zwischenhirn das Zentrum für alle vegetativen Funktionen und somit auch für die Gefäßinnervation. Dieses Zentrum kann durch zentripetal geleitete, auf Sinnesorgane wirkende sensible Reize, ferner bei Affekten vom Großhirn aus, und endlich durch chemische Reize, die auf dem Blutwege auf die Zwischenhirnzellen direkt einwirken, beeinflußt werden. Es wäre denkbar, daß die aktive Dilatation durch hemmende Impulse vom allgemeinen Vasomotorenzentrum aus auf parasympathischem Wege erfolgt.

In der Medulla oblongata befindet sich wahrscheinlich kein dominierendes Zentrum (2. Ordnung) für die Gefäßarbeit. Dagegen sind im Rückenmark segmentäre Zentren 2. Ordnung im Seitenhorn und in der intermediären Zone vom 8. Halssegment abwärts nachgewiesen, die auf zentripetale sensible Reize und auch auf Blutreize ansprechen. Und zwar reicht bis zum 3. Lumbalsegment der Nucleus sympath. lat. *superior*, von welchem die Vasoconstrictoren für Gesicht, Rumpf und Extremitäten ausgehen. Daran schließt sich im untersten Lumbalmark bis ins Sakralmark hinein der Nucl. sympath. *inferior*, der die unteren Darmpartien und die Genitalien versorgt.

Die Kerne für die Vasodilatatoren an Rumpf und Extremitäten sind im Brust- und oberen Lendenmark anzunehmen, und zwar immer im selben Segment wie die motorischen Ganglienzellen des betreffenden Dermatomyoms. Näheres über ihre Lage und Beschaffenheit ist noch nicht bekannt.

---

[1]) Dabei folgen wir den Angaben von *L. R. Müller* und *Tigerstedt*.

Wenn auch Bahnen vom Zwischenhirn zu den Rückenmarkszentren noch nicht aufgefunden worden sind, so ist doch gewiß, daß der Tonus dieser Zentren vom Hauptzentrum aus beeinflußt wird. Und zwar gelangt durch jede Hälfte des Rückenmarks die vasomotorische Innervation zu beiden Körperseiten.

Über den Verlauf der peripheren Bahnen an Rumpf und Extremitäten wissen wir folgendes:

Die vasoconstrictorischen sympathischen Fasern verlassen das Rückenmark mit den *vorderen* Wurzeln und verlaufen durch die Rami communicantes albi zu den Ganglien des Grensztranges. Die postganglionären Nerven ziehen von hier durch die Rami communicantes grisei zu den Spinalnerven und schließen sich deren sensiblen Bahnen an, mit denen sie zu den Hautgefäßen ziehen. Die postganglionären Fasern für Schädel-, Brust- und Bauchhöhle unterscheiden sich in ihrem Verlauf von den vorigen dadurch, daß sie vom Grenzstrangganglion aus nicht mit den Spinalnerven, sondern direkt zu den Gefäßen ziehen. Besonders beachtenswert ist, daß die Blutgefäße der Extremitäten auf zwei Wegen sympathisch innerviert werden, erstens durch die mit den peripheren Nerven verlaufenden Bahnen und zweitens von den die Gefäße umspinnenden sympathischen Geflechten aus. So z. B. werden dem Arm sympathische Fasern durch den N. ulnaris und medianus (wahrscheinlich nicht durch den N. radialis) zugeführt. Außerdem ziehen vom Ganglion stellatum sympathische Bahnen zur A. subclavia, welche sie umspinnen und ihre Äste als dichtes Geflecht peripherwärts begleiten. Und ebenso erhält das Bein sympathische Fasern einmal durch den N. ischiadicus, N. cruralis und cutaneus femoris und dazu durch die periarteriellen Geflechte der A. femoralis.

Die vom Grenzstrang ausgehenden Fasern senken sich entweder direkt in die Gefäßwand ein oder es sind Ganglienzellen in der Adventitia der Gefäße zwischengeschaltet. Letzteres ist nur der Fall bei den Gefäßen in den großen Körperhöhlen, dagegen konnten an den Gefäßen der Extremitäten solche Ganglien nicht gefunden werden. Die eintretenden Fasern bilden je nach der Größe des Gefäßes ein oder mehrere Maschennetze, aus denen Fasern mit knopfförmigen Endkörperchen entspringen, die bis in die Intima reichen. Für die Auffassung der direkten Gefäßreaktion ist es von Bedeutung, daß Ganglienzellen in tieferen Schichten der Gefäßwand nicht nachgewiesen werden konnten, und daß, wie oben bereits bemerkt wurde, auch die Adventitia der Extremitätengefäße keine solchen enthält.

Im Gegensatz zu den constrictorischen sympathischen Fasern verlassen die dem parasympathischen System angehörigen dilatatorischen das Rückenmark durch die *hinteren* Wurzeln und verlaufen über das Spinalganglion mit den peripheren sensiblen Nerven. Über die Endigungen der Dilatatoren ist noch nichts bekannt. Manche Beobachtungen sprechen dafür, daß die beiden Arten der Gefäßnerven die Gefäße in verschiedenen Punkten angreifen, und daß sie gar keine eigentlichen Antagonisten sind (*Tigerstedt*).

Besonders möge noch darauf hingewiesen werden, daß im peripheren sensiblen Hautnerven alle Fasern für alle Qualitäten der vegetativen Hautinnervation, also sympathische und parasympathische, zusammenliegen, mit Ausnahme derjenigen vasoconstrictorischen sympathischen Bahnen, die über die periarteriellen Geflechte laufen. Nach Durchschneidung der sensiblen Hautnerven bleiben diese letzteren Bahnen noch wegsam und es können constrictorische Reize, aber nur noch solche, zu den Gefäßen gelangen.

Wegen des besonderen Verhaltens der Gefäßinnervation in der Gesichtshaut muß diese noch gesondert betrachtet werden. Der Halssympathicus enthält die präganglionären constrictorischen Fasern für das Gesicht, welche im Nucl. sympath. lat. sup. des Rückenmarks entspringen. Vom Ganglion cervicale supremum ver-

läuft der Weg postcellulär über den Plexus caroticus internus teils zum Ganglion Gasseri und von hier aus durch die drei Trigeminusäste, teils vielleicht auf anderen noch unbekannten Wegen zu den Hautgefäßen.

Für die Vasodilatation im Gesicht liegt *ein* Zentrum 2. Ordnung in der Medulla oblongata, und zwar wahrscheinlich in unmittelbarer Umgebung des Facialiskerns. Die kranialautonomen Bahnen zweigen aber vom Facialis ab und verlaufen durch das Ganglion Gasseri ebenso wie die Constrictoren mit dem Trigeminus. Außerdem verlaufen aber auch dilatatorische Fasern durch den Halssympathicus, welche aus den vorderen Wurzeln des 2. bis 5. Brustnerven stammen und sich dem Trigeminus beimischen. Sie versorgen außer der Schleimhaut der Mundhöhle auch einen Teil der Gesichtshaut wie Wange und Lippen.

Die *Schweißsekretion* wird gefördert vom Sympathicus, gehemmt vom parasympathischen System. Die schweißerregenden sympathischen Fasern an Rumpf und Extremitäten verlaufen nur mit den sensiblen peripheren Nerven (nicht in den periarteriellen Geflechten). Die Schweißdrüsen der Gesichtshaut werden durch den Halssympathicus, das Ganglion cervicale supremum und weiterhin auf denselben Wegen innerviert, die auch die Constrictoren der Hautgefäße nehmen. Schweißhemmende parasympathische Bahnen verlaufen möglicherweise durch den zentralen Facialis, N. petrosus superficialis major, Ganglion sphenopalatinum, Trigeminus.

Über die *Tränensekretion* wissen wir, daß das bulbärautonome System erregend wirkt. Ob der Sympathicus hemmende Fasern zur Tränendrüse entsendet, ist nicht sicher. Die parasympathischen Bahnen gehen wahrscheinlich von einem Zentrum in der Nähe des Facialiskerns aus und nehmen den gleichen Weg wie die schweißhemmenden Fasern, zuletzt durch den Trigeminus (N. zygomaticus temporalis, lacrimalis). Die sympathischen Bahnen verlaufen durch den Halssympathicus, das Ganglion cervicale supremum und den Plexus caroticus internus. Ob sie von hier über den Plexus ophthalmicus, oder aber durch den Plexus cavernosus, den 1. Trigeminusast und N. lacrimalis zur Drüse weitergehen, ist noch nicht sicher.

Im übrigen werden vom Zentrum ciliospinale im 1. bis 3. Brustsegment des Rückenmarks auf demselben Wege, zuletzt über den Plexus ophthalmicus, die *Gefäße des Auges*, der *Dilatator pupillae*, der *Müllersche Muskel* und die *glatte Muskulatur des oberen Augenlids* mit erregenden sympathischen Fasern versorgt.

### *Wirkung der cervicalen Sympathektomie auf das Auge.*

a) Die *Tränensekretion* war am linken Auge nur zuerst, bei der Untersuchung am Tage nach der Operation, als noch eine stärkere Injektion der Conjunctivalgefäße bestand, etwas vermehrt. Es ist schwer zu sagen, ob diese anfängliche Hypersekretion nur auf die Hyperämie zurückzuführen ist, die sich auf das ganze Auge samt Tränendrüse erstreckte, oder ob sie durch den Ausfall der Sympathicushemmung bedingt ist. Jedenfalls wurde später, als sich die Hyperämie zurückgebildet hatte, eine stärkere Absonderung weder von der Kranken selbst bemerkt noch zeigte die Prüfung mit eingelegten schmalen Fließpapierstreifen in die inneren Augenwinkel auch nicht nach Anregung der Sekretion durch Riechen an Ammoniak oder Senföl einen Unterschied zwischen links und rechts. Allerdings könnte der Rückgang auch so erklärt werden, daß sich die Tränensekretion durch einen Ersatz der zentralen durch eine periphere automatische Hemmung

wieder auf die Norm eingestellt hat. Der Befund scheint uns jedoch, falls er auch bei anderen Operierten in Zukunft erhoben werden sollte, eher in dem Sinne verwertbar zu sein, daß der Tonus im Sympathicus, falls dieser überhaupt sekretionshemmende Fasern für die Tränendrüse enthält, bezüglich der sekretorischen Funktion kein nennenswerter ist, und daß deshalb auch bei zentraler Erregung der Drüsentätigkeit eine Herabsetzung dieses Tonus kaum in Frage kommt.

b) Der *Hornersche Symptomenkomplex* (Hängen des oberen Augenlids, Enophthalmus und Verengerung der Pupille) trat linkerseits während der Operation beim Freilegen des Ganglion cervicale supremum auf und hat sich bis jetzt, also $^3/_4$ Jahre, in derselben Ausprägung erhalten. Am 1. Tage nach der Operation (Untersuchung von *Collin*) wurde die rechte Pupille mit 3, die linke mit 2 mm gemessen. Nach Einträufelung einer stärkeren Cocainlösung erweiterte sich die rechte Pupille auf 6 mm, während die linke unverändert 2 mm blieb. Die jetzige Nachprüfung durch *Meesmann* hat denselben Befund ergeben. Da Cocain die Sympathicus*endigungen* reizt, ist es beachtenswert, daß bereits am Tage nach der Operation die Cocainreaktion ausbleibt.

Das Auftreten des Horner ist nach den oben angedeuteten anatomischen Verhältnissen verständlich. Hervorzuheben ist nur noch, daß nach *Lériches* Beobachtung nach periarterieller Sympathektomie an der Carotis der *Horner*sche Symptomenkomplex zwar dauernd bleibt, aber doch erheblich zurückgeht. Letzteres konnten wir nach dem cervicalen Eingriff nicht konstatieren.

c) Dasselbe ist vom Verhalten des *intraokularen Drucks* zu sagen. Noch heute besteht eine sehr große Differenz zwischen beiden Seiten. Die Tension ist rechts 22, links nur 10 mm Hg (Befund von *Meesmann*), während *Lériche* bereits 14 Tage nach seinem Eingriff auf der operierten Seite die Rückkehr zum normalen Druck gefunden hat.

d) Daß zuerst eine stärkere *Injektion der Conjunctivalgefäße* am linken Auge gefunden wurde, die sich bald zurückbildete, ist schon erwähnt worden. Die Gefäße des *Augenhintergrundes* zeigten dagegen auch am Tage nach der Operation links dasselbe Bild wie auf der rechten Seite. Aber es besteht beiderseits ein Fundus polycythaemicus, der vielleicht eine Differenz in der Durchblutung nicht erkennen läßt.

### *Wirkung auf die Schweißsekretion.*

Die anatomische Ausbreitung der durch den Halssympathicus und die peripheren Nerven in die Haut ausstrahlenden Sympathicusfasern läßt sich beim Menschen nach der cervicalen Sympathektomie leicht durch den Ausfall der Schweißsekretion erweisen. Wir haben bei unserer Kranken Schwitzversuche unter Verwendung eines elektrischen Lichtbügels am Oberkörper und mittels subcutaner Injektion von

2 cg Pilocarpin angestellt. Dabei zeigte sich ein vollständiges Fehlen der Schweißsekretion an der linken Gesichts- und Halsseite bis scharf zur Mittellinie. Nach hinten zu war am Nacken medial die Grenze weniger scharf ausgeprägt. Auch auf dem Schulterblatt zeigte sich nach unten hin eine verwaschene Begrenzung. Am linken Arm fehlte jegliche Schweißabsonderung bis auf eine kaum nennenswerte Feuchtigkeit an der Ulnarseite des Unterarms oberhalb des Handgelenks. Die linke obere und seitliche Brustgegend sezernierte deutlich weniger, dagegen die Achselhöhlen beiderseits gleich reichlich. Nach unten zu hörte auch vorn die Schweißsekretion *allmählich* auf, da die einzelnen sympathisch innervierten Segmente übereinander greifen, wie es bei den sensiblen Hautzonen der Fall ist. Man bekommt aber doch ungefähr ein Bild von der Ausbreitung der durch das Ganglion stellatum nach dem Arm und Thorax ziehenden Fasern.

*Wirkung auf Hautfarbe und -temperatur.*

Gröbere Veränderungen in der Durchblutung der Haut lassen sich in den von der Operation betroffenen Teilen beim Vergleich mit der anderen Seite schon aus der Hautfarbe erkennen. Als objektiver Maßstab kann die Differenz der Hauttemperatur auf beiden Seiten dienen, die mit einem empfindlichen Quecksilberthermometer oder besser mit einem Thermoelement festgestellt wird.

*Lériche* hat nach der erstmalig von ihm ausgeführten periarteriellen Sympathektomie beim Menschen festgestellt, daß in dem peripheren Gliedabschnitt eine Verbesserung der Zirkulation eintritt, welche sich unter anderem durch eine hyperämische Hautfärbung und durch Erhöhung der Hauttemperatur kenntlich macht. *Brüning* hat diese Erfahrung in seinen Fällen bestätigt und mit *Stahl* Messungen der Hauttemperatur ausgeführt. Daß auch nach Durchschneidung des Sympathicusstammes in den zugehörigen Körperteilen die Temperatur ansteigt, ist im Tierexperiment schon von *Cl. Bernard* gefunden worden.

In unserem Falle konnte folgendes beobachtet werden: Am 16. Januar bei der Operation verfärbte sich während der Manipulation am Ganglion stellatum der linke Arm tiefblau (*Brüning*). Nach Exstirpation des Halssympathicus mit seinen 3 Ganglien wich die Cyanose einem lebhaft roten Farbenton, der zuerst schneller, dann ganz allmählich im Laufe von Wochen blasser wurde. Jetzt besteht zwischen beiden Armen kein Unterschied in der Hautfarbe mehr.

Entsprechend der Hautfarbe verhielt sich die Hauttemperatur. Am Nachmittage des Operationstages wurde von *Brüning* mit dem Quecksilberthermometer eine Temperaturdifferenz zwischen beiden Armen von 6—7° zugunsten des linken Armes festgestellt. Bereits 1 Stunde später war nur noch ein Unterschied von 1° vorhanden,

welcher auch in der nächsten Zeit noch blieb. Auch im Gesicht war die linke Seite 1° wärmer als die rechte.

Wie bei periarterieller Sympathektomie zeigt sich hier also während der Operation und kurz nachher infolge der Sympathicusreizung eine Constriction der Gefäße im entsprechenden Hautbezirk, später als Ausdruck der Sympathicuslähmung eine ausgesprochene Dilatation, welche etwa 6—7 Stunden nach dem Eingriff ihren Höhepunkt erreicht, um dann allmählich zurückzugehen. Jedoch scheint die Constriction — soweit man aus dem einen Fall Schlüsse ziehen darf — bei beiden Eingriffen einen verschiedenen Charakter zu haben. Bei periarterieller Sympathektomie wird am peripheren Gliedabschnitt eine ausgesprochene Blässe der Haut beobachtet (*Brüning* und *Stahl*), hier verfärbt sich der Arm jedoch tiefblau. Das Blaßwerden wird hervorgerufen durch eine Kontraktion sämtlicher Gefäße, der Arterien, Arteriolen und Capillaren, sowohl der oberflächlichen wie der tiefen Hautschichten, während die Cyanose, abgesehen von allgemeinen Kreislaufsstörungen, auf einem Spasmus der Arteriolen bei erweitertem Capillargebiet beruht. Der Unterschied hängt wahrscheinlich damit zusammen, daß der Eingriff im einen Fall nur die periarteriellen, im anderen sämtliche Sympathicusfasern betrifft. Es wäre möglich, daß der Halssympathicus auch *Veno*motoren entsendet, und daß die livide Färbung durch Blutstauung infolge von Venenkontraktion durch die Sympathicusreizung entsteht. Im Splanchnicus sind von verschiedenen Autoren beim Tier Venomotoren einwandsfrei nachgewiesen worden[1]).

Das Zurückgehen der Vasodilatation im Laufe der Zeit ist dadurch zu erklären, daß sich in den peripheren Gefäßen nach Abtrennung von den vasomotorischen Zentren eine automatische Funktion ausbildet, wie schon aus den experimentellen Untersuchungen über den Einfluß von Rückenmarks- und Nervendurchtrennung bekannt ist. Die fehlende zentralconstrictorische Wirkung wird durch einen in der Gefäßwand selbst schlummernden Automatismus ersetzt. Es stellt sich wieder eine Zirkulation her, die sich für die gröbere Beobachtung nicht von derjenigen an einem normalen Gliede unterscheidet. Aber völlig stellt sich der normale Gefäßtonus nicht wieder her, wie auch experimentelle Erfahrungen lehren (*Ascher*). Bezüglich der konsekutiven Vasodilatation und dem später auftretenden Gefäßautomatismus besteht also kein wesentlicher Unterschied zwischen periarterieller und cervicaler Sympathektomie (vgl. *Lériche*).

Das *Verhalten der Hautgefäße auf äußere Reize* läßt sich prüfen durch Beobachtung der *Hautreaktion* und durch Anwendung der *Plethysmographie*.

---

[1]) *Tigerstedt*, l. c., IV, S. 189.

Über den Mechanismus der Hautreaktion, den zu kennen für das Weitere notwendig ist, möge folgendes bemerkt werden. Bei der lokalen vasomotorischen Hautreaktion ist eine direkte und eine indirekte Reaktion zu unterscheiden. Die *direkte* Reaktion kommt zustande *ohne* Mitwirkung eines Reflexvorgangs durch direkte Einwirkung des Reizes 1. auf die contractilen Elemente der Gefäßwand, oder 2. auf die in der Gefäßwand liegenden Vasomotorenendigungen, oder endlich 3. auf Gewebszellen in der Umgebung der Gefäße, welche mit Absonderung von besonderen Stoffwechselprodukten, chemischen „Reizstoffen" für die Gefäße, antworten. Die Behauptung eines sog. Axonreflexes von *Bruce*, d. h. das Überspringen des Reizes von einer sensiblen auf die von ihr angeblich ganz peripherwärts abzweigende vasomotorische Faser ohne Vermittlung einer Ganglienzelle ist von *Bardy* widerlegt.

Bei einer örtlichen *Kontraktion* ist der Reiz wohl direkt auf die Muskelzellen wirksam. Für eine *Dilatation* kommen die Möglichkeiten 2 und 3, also zwei völlig voneinander verschiedene Mechanismen in Frage. Daß die Gefäße auf *chemische* Reize mit einer Erweiterung reagieren können, wissen wir durch die Versuche mit Histamin, Acetylchinon usw. (*Dale* und *Richards*, *Hunt*). Auch die H-Ionen bewirken eine Gefäßdilatation. *Glaskell* und jüngst *Atzler* und *Lehmann* haben dies mittels Durchströmungsversuchen an Fröschen und Kaninchen erwiesen und *Atzler* hat eine sehr interessante Erklärungsmöglichkeit für diese Reaktion gegeben. Das Maximum der Erweiterung liegt nämlich bei einer aktuellen Acidität von $P_H = 5{,}65-6{,}6$. Diese Acidität entspricht aber dem isoelektrischen Punkt des Organeiweißes, welches hier sein Quellungsminimum hat. Es kann sich also um einen kolloidchemischen Vorgang handeln. Da die Acidität des Blutes bei $P_H = 7{,}5$ liegt, so besteht also eine „physiologische Laugencontractur". Jede Erhöhung der aktuellen Acidität muß zur Dilatation führen. *Atzler* weist auch darauf hin, daß die reaktive Hyperämie nach vorhergegangener Blutstauung auf einer Kohlensäurewirkung beruhen kann. Selbstverständlich genügt eine solche Erklärung nicht für alle Fälle, und es müssen auch Reizstoffe anderer Art wirksam sein.

Aber auch durch eine *Reizung der Dilatatorenendigungen* in der Gefäßwand kann eine Dilatation zustande kommen. Das kann durch die Untersuchungen von *Ebbecke* und besonders von *Breslauer* als erwiesen erachtet werden. *Ebbecke* weist auf den großen Unterschied in der Stärke der Hautreaktion bei Fällen von Urticaria factitia hin, bei denen Streichen, als Gewebsreiz wirkend, starke Hautquaddeln hervorruft, während der chemische Reiz (Senföl) zu einer normalen Reaktion führt. Und endlich hat *Breslauer* dargetan, daß die Senfölreaktion, die nach Durchtrennung peripherer Nervenstämme zunächst

noch vorhanden ist, nach einiger Zeit ausbleibt, während z. B. die reaktive Hyperämie nach Kältereiz ungestört erhalten bleibt. Er schließt daraus wohl mit Recht auf einen Degenerationsprozeß, welcher auch die spezifischen Nerven-(Dilatatoren-)endigungen, die zum Zustandekommen der Reaktion auf chemische Reize notwendig sind, betrifft. Die reaktive Hyperämie als andersartiger Vorgang, auf Gewebsreizung beruhend, bleibt dann erhalten.

Die direkte Reaktion hält sich streng an den Reizort und betrifft vorwiegend die Hautcapillaren. Wenn der Reaktionsbereich größer als der Reizbereich ist — „roter Hof", „Reflexerythem" — so ist mit Sicherheit das Mitspielen einer *indirekten* Reaktion anzunehmen, die auf einem Reflexvorgang beruht, und zwar auf dem sog. *Lovén*-Reflex. Die Erregung wird dabei durch afferente Gefäßbahnen zum Zentrum im Rückenmark geleitet, welches in dem zu dem gereizten Hautbezirk gehörigen Segment gelegen ist. Über diese Bahnen ist noch nichts bekannt. Es kann aber kein Zweifel darüber sein, daß eine spezifische Gefäßsensibilität besteht (*Heß*). Von den efferenten Bahnen des *Lovén*-Reflexes wird später noch die Rede sein. Die indirekte Reaktion spielt sich hauptsächlich an den *kleinsten Arterien* ab. In ihrer Stärke und Ausdehnung ist die indirekte Reaktion abhängig von der Stärke des sensiblen Reizes und dem Grad der Erregbarkeit des vasomotorischen Zentrums, welche großen zeitlichen und individuellen Schwankungen unterworfen ist. Der Reiz muß dabei ein „pathischer" sein, d. h. er muß schmerzhaft sein oder, falls die zentrale Bahn vom Gehirn zum Rückenmark oberhalb des spinalen Reflexzentrums unterbrochen ist, muß er so stark sein, daß er bei intakter Bahn schmerzhaft empfunden würde.

Da auf verschiedene Hautreize zum Teil ganz verschiedene Mechanismen in Tätigkeit treten, ist eine möglichst vielseitige Prüfung notwendig, um nach operativer Ausschaltung von Gefäßnervenbahnen einen Rückschluß auf ihre Funktion ziehen zu können. Es sollen deshalb auch die verschiedenen Reaktionen und ihre Ergebnisse einzeln aufgeführt werden.

### *Verlauf der Hautreaktionen nach cervicaler Sympathektomie.*

#### 1. *Constrictorische Reaktion.*

Geprüft wurde häufig die lokale Hautreaktion auf Kältereiz und nach mechanischer Reizung (weißer Dermographismus). Adrenalin wurde aus schon genannten Gründen nur einmal zu diesem Zweck 3 Tage nach der Operation angewandt.

a) Die *Adrenalinquaddelprobe* am 20. Januar 1923 ergab am linken Arm eine schwächere Anämie in kleinerer Ausdehnung unter geringerer

Beteiligung der Arrectores pilorum. Die Reaktion hielt aber hier länger an ($1^1/_2$ Stunde) als rechts (1 Stunde).

b) Der *weiße Dermographismus* ließ sich durch Streichen mit dem Stiel des Perkussionshammers in der ganzen Zeit bis jetzt an beiden Armen in gleicher Weise hervorrufen.

c) Die lokale Reaktion auf *Kältereiz* wurde ausgelöst durch Anlegen eines mit Eis beschickten Reagensglases oder mittels des Chloräthylsprays. Eine Gefäßkontraktion trat auch am linken Arm stets auf. Graduelle oder zeitliche Unterschiede an symmetrischen Stellen konnten nicht festgestellt werden.

Die lokale constrictorische Reaktion verläuft also nach der Sympathektomie ungestört. Die geringen Unterschiede bei der Adrenalinquaddelprobe 3 Tage nach der Operation beruhen wahrscheinlich auf der zu dieser Zeit noch sehr ausgesprochenen Hyperämie im Operationsbezirk infolge der noch nicht ausgebildeten Autonomie der peripheren Gefäße.

Durch dieses Ergebnis erhält die bisherige Annahme, daß die lokale constrictorische Reaktion durch eine direkte Beeinflussung der contractilen Gefäßwandelemente zustande kommt, eine weitere Stütze. Da die peripheren Endapparate der sympathischen Fasern nach der Sympathektomie als degeneriert angesehen werden müssen, so kommt ihre Beteiligung bei dieser Reaktion nicht in Frage.

2. *Dilatatorische Reaktion.*

a) Die *Senfölreaktion* wurde erstmalig 3 Tage nach der Operation und dann im Laufe der langen Beobachtung mehrfach in der Art angestellt, daß gleichzeitig auf die Haut beider Ober-, resp. Unterarme ein gleichgroßer Senföltropfen von 0,5 cm Durchmesser aufgebracht wurde. Es zeigte sich beiderseits eine direkte *und eine indirekte* Reaktion in Form eines unregelmäßig begrenzten hellroten Fleckes. Nach Schwinden des roten Hofes (etwa nach $^1/_2$ Stunde) blieb nur noch die Reizstelle gerötet. Ein Unterschied zwischen beiden Seiten war insofern vorhanden, als die Reaktion links etwas früher auftrat und zuweilen lebhafter ausfiel und vor allem bei den späteren Versuchen länger anhielt. Nur in der ersten Zeit schwand die Rötung links schneller.

Ein Versuch möge hier genauer angegeben werden:

Am 4. VIII. 1923 beiderseits Senföltropfen von 0,5 cm Durchmesser auf die Beugeseite des Unterarms. Nach $1^1/_2$ Minuten links, nach 2 Minuten rechts diffus verlaufende Rötung von etwa 2,5 cm Durchmesser beiderseits von gleicher Stärke.

Nach 7 Minuten links ebenso, rechts weißrotfleckig.

Nach 15 Minuten ebenso.

Nach 30 Minuten beiderseits nur noch die Reizstelle gerötet, aber links stärker als rechts.

Nach 90 Minuten links noch deutlich lokale Rötung, rechts nur angedeutet.

Der direkte Anteil der Senfölreaktion kommt zustande durch Reizung der Dilatatorenendigungen in der Gefäßwand. Diese sind von der Sympathektomie nicht berührt. Die Reaktion tritt daher in normaler Weise auf.

Für die Wege, die der Reflex bei der indirekten Reaktion einschlägt, ist es von besonderem Interesse, daß *nach der Sympathektomie auch eine reflektorische Rötung* auftritt. Bisher war es zweifelhaft, ob die efferente Bahn in sympathischen oder in parasympathischen Fasern verläuft, ob ein hemmender Impuls in ersteren oder ein erregender in letzteren verläuft (*Ebbecke*). Nach Ausschaltung des Sympathicus kommt nur der parasympathische Weg in Frage und da die reflektorische Rötung dann eher stärker auftritt, so ist auch nicht anzunehmen, daß normalerweise *außerdem* ein hemmender sympathischer Impuls mitspielt.

Auf die zeitlichen Differenzen wird später noch eingegangen.

b) *Der rote Dermographismus* wurde häufig in der üblichen Weise mit dem Stiel des Perkussionshammers an verschiedenen Stellen der Arme geprüft, und zwar erstmalig 3 Tage nach der Operation am 20. Januar. Beiderseits wurde stets eine direkte und bei starker Reizung *auch eine indirekte Reaktion* erzielt. In diesem Falle hatte der rote Streifen eine Breite von $^3/_4$—1 cm. Nach Schwinden des roten Hofes (einige Minuten) blieb die direkte Reaktion als etwa 2 mm breiter roter Streifen noch längere Zeit übrig. Beide Reaktionen zeigten sich links meist einige Sekunden früher und stärker. In der ersten Zeit schwand die Rötung hier etwas rascher, später hielt sie im Gegenteil länger an.

Als efferente Bahn für die indirekte Reaktion kommen wiederum nur die Dilatatoren in Betracht. Der Mechanismus der direkten Reaktion beim roten Dermographismus ist noch nicht aufgeklärt. *Ebbecke* nimmt per exclusionem eine celluläre Reizung mit Bildung von Stoffwechselprodukten, die eine lokale Capillarerweiterung bedingen, an. Jedenfalls können nach unseren Ergebnissen der Sympathicus und seine Gefäßwandendigungen an der Reaktion nicht beteiligt sein.

c) *Die reaktive Hyperämie nach Kältereiz.* Die besten Resultate ergab der Chloräthylspray durch seine intensive Wirkung. Symmetrische Stellen an beiden Armen wurden aus gleicher Entfernung (30—50 cm) gleich lang, meist bis zur Erfrierung (5—15 Sek.) besprayt und darauf geachtet, daß die Erfrierung beiderseits nach derselben Zeit auftrat. Nach vorübergehender Abblassung entstand nach 5 bis 20 Sek. ein rundlicher unscharf begrenzter roter Fleck, der erheblich größer war als die gereizte Stelle. Allmählich engte sich die Rötung ein oft unter fleckigem Aussehen, und es blieb nach einigen Minuten nur noch der zentrale Bezirk für lange Zeit gerötet.

Wahrscheinlich handelt es sich auch hier um eine indirekte Reaktion

neben einer direkten. Da der Chloräthylspray einen ausgesprochenen „pathischen“ Reiz darstellt, und die Kälte besonders geeignet ist zur Auslösung von Reflexvorgängen, ist ein Reflexerythem zu erwarten. Es muß aber berücksichtigt werden, daß sich intensive Kältereize nicht streng lokal begrenzen lassen, da die umgebenden Partien ebenfalls mit abgekühlt werden. Die Rötung erstreckte sich aber stets nur soweit, als sich die Haut kalt anfühlte.

Die Unterschiede zwischen beiden Seiten waren dieselben wie beim roten Dermographismus, links früheres Auftreten, größere Lebhaftigkeit und längeres Anhalten der Rötung. (In der allerersten Zeit wurde keine Prüfung vorgenommen.)

Bei der reaktiven Hyperämie kann die direkte Reaktion nach den oben angeführten Versuchen von *Breslauer* auf einer Reizung der Dilatatorenendigungen nicht beruhen. Da auch die Sympathicusendigungen nach den Versuchsresultaten nach Sympathektomie außer Betracht fallen, muß die Reaktion ohne Nervenelemente zustande kommen, und zwar wahrscheinlich in derselben Weise wie beim roten Dermographismus.

d) *Der Pirquet, Verlauf einer entzündlichen Reaktion.* An beiden Armen wurde in der üblichen Weise mit dem Impfbohrer der Pirquet mit Kontrollen angelegt. Dabei zeigte sich eine eigenartige Verschiedenheit in der Verlaufsweise, wie folgendes Beispiel zeigen möge:

27. VI. 23 vormittags Pirquet. Nachmittags Reaktion am rechten Arm deutlich stärker, der Hof etwas größer, die Stelle hier bleibt erhaben.

| Datum | Zeit | Obere Stelle | | | Untere Stelle | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 27. VI. | 7 Uhr 30 Min. | links | | 4,5 | 3,0 | mm |
| | | rechts | erhaben | 10,0 | 7,5 | deutlich erhaben |
| 28. VI. | 9 Uhr | links | deutlich erhaben | 11,5 | 5,0 | deutlich erhaben |
| | | rechts | fast abgeflacht | 12,0 | 10,0 | etwas erhaben |
| 29. VI. | | links | deutlich erhaben | 20,0 | 15,0 | deutlich erhaben |
| | | rechts | abgeflacht | diffus | 15,0 | wenig erhaben |
| 2. VII. | | links | erhaben | 7,0 | 7,0 | erhaben |
| | | rechts | abgeflacht | 10,0 | 9,3 | wenig erhaben |
| 4. VII. | | links | leicht erhaben | 7,0 | 7,0 | leicht erhaben |
| | | rechts | abgeflacht | 10,0 | 9,0 | abgeflacht |

Links entwickelt sich die Reaktion also erheblich langsamer. An Größe nimmt sie auf dieser Seite schneller ab. Die Infiltration bleibt aber länger bestehen.

Bei der entzündlichen Reaktion, die der Pirquet darstellt, führen wahrscheinlich Stoffwechselprodukte durch direkte Wirkung auf die Gefäßwand zu einer Dilatation. Denn wir wissen, daß das entzündete

Gewebe saurer reagiert als das normale, und wissen auch, daß ein erhöhter Gehalt an H-Ionen in der Umgebung die Gefäße erweitert. Inwieweit noch eine Reizung der Dilatatorenendigungen mitwirkt, könnte durch Prüfung nach Nervendurchtrennung festgestellt werden. Bei dem heutigen Stand unserer Kenntnisse kann eine Erklärung für die obige Reaktionsweise nicht gegeben werden.

e) *Reaktive Hyperämie nach Unterbrechung des Blutumlaufs* (Methode von *Moszkowicz*). Nach fester Umschnürung der Oberarme bis zum vollständigen Verschwinden des Radialpulses während der Dauer von 1 Min. und Lockern der Binde erfolgte beiderseits eine reaktive Hyperämie unterhalb der Umschnürungsstelle. In der ersten Zeit trat diese Reaktion links einige Sekunden früher und stärker ein und klang auch etwas schneller ab. Später konnte ein Unterschied nicht mehr festgestellt werden. Bei dieser Reaktion spielt die Kohlensäureanreicherung des Blutes durch die Zirkulationsbehinderung wahrscheinlich die Hauptrolle, wobei die H-Ionen direkt auf die muskulären Elemente der Gefäßwand einwirken.

f) *Die aktive Hyperämie nach Wärmeeinwirkung.* Bei den oben beschriebenen Schwitzversuchen zeigte die Haut am linken Arm und der linken Gesichtshälfte denselben Farbenton wie rechts. In zwei Versuchen wurde aber nachher eine eigenartige Erscheinung beobachtet: Etwa 10 Min. nach Abnehmen des Lichtbügels bei schneller Abkühlung zeigte die linke Gesichts- und Halsseite eine starke Abblassung, während die andere Seite noch länger gerötet blieb. Diese Erscheinung läßt sich folgendermaßen erklären: Bei einer intensiven, längere Zeit durchgeführten Hitzeeinwirkung auf den Körper erweitern sich die Gefäße durch direkte Gefäßeinwirkung. Außerdem treten aber alle Mechanismen der Wärmeregulation, die vom Vasomotorenzentrum beherrscht werden, in Tätigkeit. Auch nach Aussetzen der Wärmeeinwirkung wird die Hauthyperämie noch eine Zeitlang durch zentralen Impuls unterhalten. Für diese Impulse sind aber auf der linken Seite die im Halssympathicus verlaufenden vasomotorischen Bahnen unterbrochen. Da im Halssympathicus neben sämtlichen constrictorischen Bahnen für das Gesicht auch dilatatorische verlaufen, ist nicht sicher zu entscheiden, ob hemmende constrictorische oder erregende dilatatorische Impulse ausbleiben. Letzteres ist aber deshalb wahrscheinlicher, weil von *Luchsinger* an der Katze nachgewiesen worden ist, daß bei der Hyperämie nach Erhitzung im Heißluftraum eine Dilatatorenerregung sicher mitspielt.

*Durch die cervicale Sympathektomie wird also die lokale constrictorische Reaktion nicht direkt,* höchstens indirekt auf dem Umwege über die Hyperämie in geringem Maße graduell *beeinflußt. Der Sympathicus und seine Endapparate zeigten also dabei keine Mitwirkung. Auch die*

*direkte dilatatorische Reaktion bleibt nach dem Eingriff erhalten. Ja, es besteht sogar eine ausgesprochene Neigung zur Hyperämie jeglicher Art,* zur Reizhyperämie und zur reaktiven. Besonders ist *in späterer Zeit die lange Dauer der Reaktion eine konstante Erscheinung,* die ausgleichende Kontraktion der Capillarwand ist träge. Das Phänomen läßt sich mit der Vorstellung einer Tonusherabsetzung, wie wir sie auch bei den Arterien und Arteriolen annehmen müssen (s. später), gut vereinigen. Wenn *die Reaktion zu Anfang umgekehrt schneller abklingt* als in der Norm, so besteht eine Reaktionsweise, wie wir sie immer bei höherer Hauttemperatur und besserer Blutversorgung finden. Es ist bekannt, daß sich die lokale vasomotorische Reaktion auf gut durchbluteter Haut schneller und stärker entwickelt, aber schneller wieder verschwindet (*Ebbecke*). Nach der Sympathektomie läßt die Hyperämie im Laufe von Wochen ganz allmählich nach, und damit kommt dieses Moment für den Ablauf der Reaktion mehr und mehr in Fortfall.

*Besonders beachtenswert ist die Tatsache, daß nach Unterbrechung aller sympathischer Bahnen die indirekte auf dem Lovén-Reflex beruhende dilatatorische Hautreaktion erhalten bleibt. Daraus geht hervor, daß ein erregender Impuls auf parasympathischer, und nicht etwa ein hemmender auf sympathischer Bahn wirksam sein muß.* Deshalb bleibt das irritative Reflexerythem an den Extremitäten nach Durchschneidung peripherer Nerven, durch welche allein die dilatatorischen Fasern zur Haut gelangen können, aus, während die direkte Rötungsreaktion erhalten bleibt (*Ebbecke*).

Unsere Beobachtungen bezüglich der reflektorischen Hautreaktion nach Sympathektomie am Menschen entsprechen folgenden experimentellen Erfahrungen. Bei Reizung der Dilatatoren nach Durchschneidung der Constrictoren trat eine Gefäßdilatation ein, die bei genügend starker Reizung ebenso stark ausfiel wie ohne Durchschneidung, Durch die Wirkung der Dilatatoren wird also der Gefäßtonus, der sich durch periphere automatische Funktion wieder bis zu einem gewissen Grad hergestellt hat, herabgesetzt.

*Durch das Bestehenbleiben der indirekten dilatatorischen Hautreaktion nach vollständiger Ausschaltung des Sympathicus wird aber auch die Existenz von Vasodilatatoren und ihr Verlauf unabhängig vom Sympathicus bewiesen.*

### *Ergebnisse der Plethysmographie.*

Für die Untersuchungen wurde der *Lehmann*sche Plethysmograph gleichzeitig an beiden Unterarmen verwendet. Das Volumen der Arme wurde durch zwei genau übereinander angeordnete Zeiger, auf welche die durch Schläuche mit den Armmanschetten verbundenen *Marey*schen Kapseln wirkten, auf einem Schleifenkymographion aufgezeichnet. Gleichzeitig wurde die Atmung registriert. Das Wasser in den Man-

schetten wurde auf einer Temperatur von etwa 37° gehalten. Die als Gegendruck wirkende Wasserhöhe im senkrechten Zylinder wurde zwischen 5 und 18 cm Wasser variiert.

Diese Untersuchungen sollen in weiteren Fällen von Sympathektomie fortgesetzt und dann mit Kurvenbildern im Zusammenhang veröffentlicht werden. Deshalb mögen hier die bisherigen Ergebnisse nur kurz wiedergegeben werden. Da die Änderung des Armvolumens bei Reizen auf entfernte Körperteile eine sehr feine Prüfung des *reflektorischen* Gefäßspiels gestattet, müssen die Resultate dieser Methode nach Ausschaltung efferenter Gefäßnervenbahnen besonders wertvolle Aufschlüsse über deren Funktion geben. Im vorliegenden Fall muß aber, wie anfangs bemerkt, berücksichtigt werden, daß wegen der Neigung zu Gefäßspasmen und wegen der geringeren Ansprechbarkeit der sklerotischen Arterien bei der 60jährigen Kranken nicht mit einer so ausgiebigen und am rechten Vergleichsarm nicht immer mit einer ganz normalen Funktion gerechnet werden darf. Obwohl nun bekanntlich schon normalerweise die Gefäßreaktionen eine außerordentlich große Variabilität aufweisen, haben sich doch bei unserer Kranken in sehr zahlreichen Versuchen und bei immer wieder erfolgter Nachprüfung so charakteristische Veränderungen der Gefäßreaktion auf der linken Seite ergeben, daß wir eine vorläufige Mitteilung für begründet halten, besonders weil es sich um die ersten Beobachtungen dieser Art am Menschen handelt.

Wir konnten folgende Unterschiede zwischen beiden Armen feststellen:

1. In allen Kurven waren die *Pulsschwankungen* links erheblich niederer als rechts, und zwar waren die Differenzen bei geringerem Gegendruck erheblich größer als bei höherem, z. B. bei 6 cm 1,4, resp. 0,5 mm, bei 10 cm 1,4, resp. 1,0 mm, bei 19 cm 2,0, resp. 1,6 mm.

2. Die *respiratorischen Schwankungen* bei gewöhnlicher flacher Atmung sind links viel ausgesprochener, oft sogar nur links deutlich.

3. Bei *tiefem Atemzuge* zeigte die Kurve fast synchron mit dem Inspirium eine Zacke nach unten (Volumenverminderung), mit dem Exspirium eine solche nach oben ohne konstante Differenzen zwischen beiden Seiten. Während dann aber links eine schnelle Rückkehr zur Norm erfolgte, sank rechts der Zeiger abermals unter die Norm ab und beschrieb eine bogenartige Kurve, um zur Ausgangshöhe zurückzukehren. Dann folgten rechts zuweilen noch lange wellenförmige Schwankungen um die Normalhöhe herum, welche links fehlten (Wellen 3. Ordnung).

4. Beim *Valsalva* zeigte sich entsprechend der tiefen Inspiration beiderseits ein tiefes Absinken der Kurve, sodann während des Pressens nach kurzer Latenzzeit ein steiler hoher Anstieg. Das Maximum des

Anstiegs fiel links fast immer mit dem Aufhören des Pressens zusammen, während rechts sehr oft schon vor Aufhören des Pressens die Kurve leicht abzusinken begann. Mit Aufhören des Pressens fiel die Kurve plötzlich senkrecht ab, um im weiteren Verlauf einen konstanten Unterschied zwischen rechts und links zu zeigen: rechts sank der Zeiger bis *unter* die Norm, um erst allmählich zur Ausgangshöhe zurückzukehren, während links ein Abstieg bis fast zur Norm, dann ein langsamer Ausgleich erfolgte, also stets jene überkompensierende Gefäßverengerung ausblieb.

5. Wurde *Eis an die Stirn* appliziert, so war die Reaktion verschieden, je nachdem die Kranke morgens ausgeruht oder erst am Nachmittag untersucht wurde. Morgens zeigte sich rechts eine normale constrictorische Reaktion, welche links ganz fehlte. Nachmittags erfolgte beiderseits eine paradoxe Reaktion (Volumenvermehrung), und zwar links stärker als rechts.

6. *Hitzeeinwirkung* auf die Stirn oder einen Arm rief meist keine dilatatorische Reaktion hervor.

7. *Unlustbetonte Vorstellungen* erzeugten constrictorische Reaktionen nur rechts. Wurde Essigsäure auf die Zunge gebracht, so trat zuerst keine deutliche Reaktion auf. Nach Aufhören des Reizes machte sich eine stärkere Dilatation lediglich links geltend.

8. *Fußheben* bewirkte nur ganz geringe Reaktionen, und zwar nur links eine positive Schwankung (Volumenvermehrung), rechts nur andeutungsweise eine negative Schwankung.

Versuche mit Adrenalin konnten leider wegen der Überempfindlichkeit der Patientin nicht angestellt werden.

Anhang: *Sphygmographie.*

Die Sphygmogramme wurden mit dem neueren Modell nach *Jaquet* gewonnen. Und zwar wurden sie unmittelbar hintereinander mit dem gleichen Apparat bei gleicher Federspannung an der Radialis abgenommen. Wiederholte Versuche zeigten konstant links eine geringere systolische Erhebung. Außerdem war die dikrote Zacke links fast immer weniger ausgeprägt.

Es zeigt sich also folgendes:

Eine sichere *reflektorische Gefäßverengerung haben wir links nicht erhalten*, was bei der Unterbrechung der constrictorischen Bahnen im Sympathicus erklärlich ist. Im Gegensatz zur rechten Seite fehlte sie bei Kältereizen und bei psychischen Einwirkungen. Ferner muß wohl das sekundäre Absinken der rechten Armkurve im Anschluß an einen tiefen Atemzug und an den Valsalva als aktive constrictorische Gefäßarbeit gedeutet werden, die links ausfällt.

Die Fähigkeit der reflektorischen Dilatation ist dagegen auch links vorhanden, z. B. bei der paradoxen Eisreaktion sowie beim Wärmereflex. Im allgemeinen scheint die Dilatation links stärker auszufallen und leichter aufzutreten wie beim *Weber*schen Arbeitsversuch und nach Essigsäurereizung der Zunge, wo überhaupt nur links eine Erweiterung auftrat.

Weitere Unterschiede im Kurvenverlauf deuten darauf hin, daß durch den Vasoconstrictorenausfall der *Gefäßtonus linkerseits herabgesetzt ist.* In diesem Sinne sind wohl die geringen Pulsausschläge sowie die meist stärkeren Volumenänderungen bei der Atmung und beim *Valsalva* auf der linken Seite zu verwerten. In der Annahme einer Verminderung der Wandelastizität verbunden mit einer größeren Ausdehnung und Dehnbarkeit der Wandung lassen sich diese Befunde erklären. Tatsächlich wird die Differenz in den Pulsausschlägen bedeutend geringer, wenn man den Außendruck in der Armmanschette erhöht und damit quasi den mangelnden Tonus ersetzt. Auch die Verschiedenheit der Sphygmogramme beider Seiten ist wohl begründet durch den verminderten Gefäßtonus auf der sympathektomierten Seite.

## *Zusammenfassung.*

Durch die linksseitige cervicale Sympathektomie wurden in einem Fall von schwerster Angina pectoris vasomotorica die Anfälle und die mit ihnen verknüpften paroxysmalen Blutdrucksteigerungen vollständig beseitigt.

Es wird die Annahme begründet, daß der stenokardische Anfall durch einen abnormen Erregungszustand im Herzsympathicus hervorgerufen wird. Die Ursache für diesen liegt möglicherweise in chronisch-entzündlichen Veränderungen der sympathischen Ganglien, welche hier wie in anderen Fällen von Angiospasmus gefunden wurden. Der Sympathicus ist der constrictorische Nerv für die Coronararterien. Seine Erregung führt zum Krampf der Kranzgefäße, welcher selbst schmerzhaft empfunden wird. Der Erfolg der Operation beruht darauf, daß der abnorme Erregungszustand beseitigt wird, und daß Reize, die zur Coronarkontraktion führen, nicht mehr entstehen oder nicht mehr wirksam sind. Dazu genügt der linksseitige Eingriff, da der linke Sympathicus bei der Entstehung der Anfälle die Hauptrolle spielt.

Nur die akuten Blutdrucksteigerungen blieben nach der Operation aus, der durchschnittliche Blutdruck wurde jedoch nicht beeinflußt.

Von Ausfallserscheinungen wurde an den betroffenen Körperteilen, also besonders an der linken Gesichtshälfte und am linken Arm, folgendes beobachtet:

Am linken *Auge* bildete sich der *Horner*sche Symptomenkomplex aus und blieb im Gegensatz zu den Beobachtungen nach periarterieller Sympathektomie an der Carotis dauernd in derselben Ausprägung bestehen. Ebenso blieb der intraokulare Druck links ständig stark

vermindert. Die Tränensekretion war gleich nach der Operation links leicht vermehrt, dann sehr bald beiderseits gleich.

Die *Schweißsekretion* fehlte im Ausbreitungsgebiet des linken Halssympathicus vollständig.

Die *Haut* zeigte zuerst infolge einer *Gefäß*erweiterung durch verminderten Tonus eine stark vermehrte Durchblutung, kenntlich an der hyperämischen Färbung und an der Erhöhung der Hauttemperatur. Diese Erscheinungen gingen im Laufe von Wochen durch Ausbildung eines Gefäßautomatismus zurück. Daß aber der Tonus der sympathicusfreien Gefäße dauernd erniedrigt blieb, zeigte die Verminderung des arteriellen Seitendrucks in der A. brachialis, die Neigung zur Hauthyperämie jeglicher Art und ihre lange Dauer bei Prüfung der dilatatorischen Hautreaktionen, die plethysmographische Untersuchung sowie die Sphygmographie. Die lokalen constrictorischen Hautreaktionen verliefen im wesentlichen unverändert. Dagegen fehlte die reflektorische Gefäßkontraktion nach den plethysmographischen Ergebnissen vollständig. Die indirekte (reflektorische) dilatatorische Hautreaktion blieb erhalten, woraus hervorgeht, daß beim *Lovén*-Reflex erregende Impulse auf parasympathischer Bahn wirksam sein müssen. Außerdem wird dadurch die Existenz von Vasodilatatoren und ihr Verlauf unabhängig vom Sympathicus bewiesen.

Der Sympathicus ist also der constrictorische und tonische Nerv der Gefäße. Durch ihn wird eine zentral oder reflektorisch bedingte Gefäßkontraktion vermittelt, während eine entsprechende Dilatation nicht durch Sympathicushemmung, sondern durch Parasympathicuserregung zustande kommt. Bei den direkten Hautreaktionen aller Art ist der Sympathicus unmittelbar nicht beteiligt.

## Literatur.

*Asher*, Die zentrale Innervation und der periphere Gefäßtonus. Ergebn. d. Physiol. **1**, Abt. 2. 1902. — *Asher*, Studien über antagonistische Nerven IV. Zeitschr. f. Biol. **52**. 1909; VI. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **136**. 1910. — *Atzler*, Über den Einfluß der Wasserstoffionen auf die Blutgefäße. Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 31, S. 1011. — *Atzler* und *Lehmann*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **190**, Heft 1—3, S. 118. 1921. — *Bardy*, Skand. Arch. f. Physiol. **32**, 198. 1914; zitiert nach *Tigerstedt*, IV, S. 280. — *Bier*, Hyperämie als Heilbehandlung. Vogel, Leipzig 1905. — *Braeuker*, Die Nerven der Schilddrüse und der Epithelkörperchen. Anat. Anz. **56**, Nr. 9/10. 1922. — *Breslauer*, Die Pathogenese der trophischen Gewebsschäden nach der Nervenverletzung. Berl. klin. Wochenschr. **45**, 1073. 1918. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **150**, 1 und 2. 1919. — *Bruce*, Quart. journ. of physiol. **6**, 339. 1913. Zitiert *Tigerstedt*, IV, S. 279. — *Brüning*, Die Bedeutung des Neuroms am zentralen Nervenende für Entstehung und Heilung trophischer Gewebsschäden nach Nervenverletzung. Arch. f. klin. Chirurg. **117**. 1921. — *Brüning*, Über Operationen an den Herznerven bei Angina pectoris. Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 29, S. 945. — *Brüning*, Die Chirurgie des vegetativen Nervensystems. Med. Klinik 1923, Nr. 20. — *Brüning*, Zur Technik der kombinierten Resektionsmethode sämtlicher sym-

pathischer Nervenbahnen am Halse. Zentralbl. f. Chirurg. 1923, Nr. 27. — *Brüning*, Die trophische Funktion der sympathischen Nerven. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 2. — *Brüning*, Die operative Behandlung der Angina pectoris durch Exstirpation des Halssympathicus und Bemerkungen über die operative Behandlung der abnormen Blutdrucksteigerungen. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 17. — *Brüning*, Der Angiospasmus in der Genese der vasomotorisch-trophischen Neurosen. (Weitere Erfahrungen mit der periarteriellen Sympathektomie). Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 47, S. 1572. — *Brüning*, Die Behandlung angiospastischer Zustände, insbesondere der Angina pectoris durch Operationen am vegetativen Nervensystem. Arch. f. klin. Chirurg. Kongreßbericht. — *Brüning*, Weitere Erfahrungen über den Sympathicus. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 41. — *Brüning* und *Gohrbandt*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 33. — *Brüning* und *Stahl*, Über die physiologische Wirkung der Exstirpation des periarteriellen sympathischen Nervengeflechts. (Periarterielle Sympathektomie.) Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 28, S. 1402; Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 28, S. 1258. — *Cassirer*, Die vasomotorisch trophischen Neurosen. — *Dale* und *Richards*. Journ. of gen. physiol. **52**, 110, 156. 1918. Zitiert *Tigerstedt* IV, S. 275. — *Dastre* und *Morat*, Recherche sur le système nerveux vasomoteur. Paris 1884, S. 25. Zitiert *Tigerstedt*, IV, S. 152. — *Ebbecke*, Die lokale vasomotorische Reaktion der Haut und der inneren Organe. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **169**, 1. 1917. — *Eppinger* und *Hofer*, Zur Frage der Therapie der Angina pectoris. Therap. d. Gegenw. Mai 1923. Wien. klin. Wochenschr. 1923, Nr. 18. — *Fröhlich* und *Meyer*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1922, Heft 1/2, S. 88. — *Gaskell*, Journ. of physiol. **3**, 48. 1880—1883. — *Hess*, Die Regulierung des peripheren Blutkreislaufs. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **23**, 1. 1923. — *Hunt*, Americ. journ. of physiol. **45**, 197. 1918. Zitiert *Tigerstedt* IV, S. 275. — *Jonnescu*, Bull. de l'acad. de méd. **84**, Nr. 30, S. 93. 1920; **86**, Nr. 29, S. 67 und Nr. 34, S. 208. 1921; Presse méd. 1921, Nr. 20 und 1922, Nr. 33. — *Kappis*, Über Ursache und Behandlung des Malum perforans mit Bemerkungen zur Frage der Sympathektomie. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 52, S. 2558. — *Kohler*, Med. Klinik 1923, Nr. 20. — *Krehl* und *Marchand*, Handbuch der Pathologie Bd. II, 1. Abt. 1912. — *Littauer*, Zur Frage der cervicalen Sympathektomie bei Angina pectoris. Inaug.-Diss. Berlin 1923. — *Mackenzie*, Krankheitszeichen und ihre Auslegung. Kabitsch, Leipzig 1921. 4. Aufl. — *Meneau*, Quelques observations de Sympathektomie périartérielle. Lyon 1921. — *Müller, Fr.*, Die Bedeutung des Blutdrucks für den praktischen Arzt. Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 1. — *Müller, L. R.*, Das vegetative Nervensystem. Springer, Berlin 1920. — *Lériche*, Etat actuel de la chirurgie du Sympathique. Journ. méd. **10**, Heft 6. 1921. — *Lériche*, Recherches sur le Sympathique périartériel. Lyon Chirurgical. 1919 bis 1920. — *Lériche*, Des effets de la Sympathectomie péricarotidienne interne chez l'homme. Presse méd. 1920, Nr. 31. — *Lériche*, Sur l'étude expérimentale, la technique et quelques indications nouvelles de la Sympathectomie périartérielles. Presse méd. 1922, Nr. 102, S. 1. — *Lériche* und *Haour*, Du mode de l'action de la Sympathectomie périartérielle sur la Réparation des tissus et de la Cicatrisation des plaies. Presse méd. 1921, Nr. 86. — *Pal*, Über Krampf in den Hohlorganen. Wien. med. Wochenschr. 1920, Nr. 1. — *Romberg*, Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße. Enke, Stuttgart 1921. 3. Aufl. — *Seifert*, Zur Frage der Sympathektomie. Arch. f. klin. Chirurg. **122**, Heft 1, S. 248. — *Simons*, Plethysmographische Untersuchungen der Gefäßreflexe bei Nervenkranken. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1910. — *Tigerstedt*, Die Physiologie des Kreislaufs. Walter de Gruyter u. Co., Berlin und Leipzig 1923. — *Tuffier*, Bull. de l'acad. de méd. **86**, Nr. 29, S. 67. 1921. — *Vulpian*, Leçons sur l'apparail vasomoteur I. Paris 1875, S. 95. Zitiert *Tigerstedt* IV, S. 152.

(Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Berlin [Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. *W. His*].)

# Das Hämogramm in der Poliklinik.

## I. Biologische Kurven der Leukocytenbewegung als Grundlage der praktischen Bewertung einmaliger Blutuntersuchungen.

Von

Professor Dr. **Viktor Schilling**,

Assistent der Klinik

Mit 8 Textabbildungen.

Für die folgenden aus praktischen Gründen unternommenen Untersuchungen über die Brauchbarkeit der Blutbildkontrolle in poliklinischen Verhältnissen, die denen der ärztlichen Praxis schon stark angenähert sind, setze ich die Theorie und Technik meiner „Hämogrammethode" im ganzen als bekannt voraus. (Einzelheiten siehe in den folgenden Abschnitten.)

Das „*Hämogramm*" soll eine möglichst vereinfachte Blutbildformel sein, die in übersichtlichster Anordnung alles Wesentliche des morphologischen Blutbefundes verwertet:

*Hämogramm.* M., 45 J.

| Klin. Diagnose Datum Krankheitstag | Zahl der Leukocyten | Basophile | Eosinophile | Neutrophile: Myelocyten | Neutrophile: Jugendliche | Neutrophile: Stabkernige | Neutrophile: Segmentkernige | Lymphocyten | Monocyten | Bemerkungen Dicker Tropfen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Normal | 6–8000 | 1 | 3 | — | — | 4 | 63 | 23 | 6 | P (+) BP – |
| Sepsis? . . . Malaria? . . 3. Tag | Vermehrt | — | 1 | 1 | 15 | 25 | 40 | 14 | 4 | P++zerrissen BP+; Parasiten: negativ |
| | | | | 81 | | | | | | |

Das Hämogramm enthält also: Name, Datum und klinische Vordiagnose; Gesamtleukocytenzahl (meist nur geschätzt); Differentialklassen; Kernverschiebung der Neutrophilen; dicken Tropfenbefund.

In obigem Beispiel sehen wir allgemeine Hyperleukocytose, Absinken der Eosinophilen, Zunahme der Neutrophilen mit starker Abwanderung der segmentkernigen Zellen in die pathologischen Kern-

klassen, Lympho- und Monopenie; toxische Anämie und negativen Parasitenbefund. Der Befund spricht durchaus für Sepsis.

Noch einfacher kann die Formel mit einigen Strichen angedeutet werden, z. B.:

Fieberhafte Erkrankung:

| Hyperl. | —·— | —·8 · 23 · 51 | 10 · 8 | P ++ B · P +

Verwendet man ,,Hämogramm"-Stempel (Lautenschläger, Berlin), so macht aber auch die Benutzung des vollen Schemas keinerlei Zeitverlust und ist für Nichtgeübte verständlicher.

*Der Wert dieser Formel liegt in ihrer großen Anschaulichkeit, ihrer Anpassungsfähigkeit an fast alle klinischen Notwendigkeiten und ihrer stereotypen, daher bald mit einem Blick überseh- und verwertbaren Anordnung.*

Die bisher üblichen Kammerzählungen der Leuko- und Erythrocyten stellen für den Praktiker eine unmögliche Belastung vor, wenn er in prinzipieller Weise das Blutbild heranziehen soll. Wir sehen als einen Hauptvorteil unserer Methodik an, daß sie die Leukocytenzählung *zunächst* durch eine *Abschätzung am Trockenpräparat* ersetzt, da sich in poliklinischen Verhältnissen nur äußerst selten die Notwendigkeit einer genauen Zählung ergibt. Wir unterscheiden dabei natürlich nur die Grade:

*normal* (hoch- und tiefnormal), *vermindert, vermehrt, stark vermehrt.*

Dies ist bei einigermaßen gleichmäßiger Technik und Übung sehr rasch erlernbar.

Auch die *Erythrocytenzählung* pflegen wir nur noch *ausnahmsweise* heranzuziehen, nämlich erst dann, wenn ein nennenswerter Polychromasiebefund im ,,Dicken Tropfen" und ein niedriger Hämoglobinwert die Notwendigkeit der in der Poliklinik sehr zeitraubenden Zählungen erweisen. Selbstverständlich müssen alle Blutkrankheiten im engeren Sinne genau zahlenmäßig festgelegt werden. In der großen Mehrzahl aller Fälle aber glauben wir uns durchaus mit der Kontrolle des ,,Dicken Tropfens" auf basische Substanzen der Erythrocyten und auf Ausstrichbetrachtung der Erythrocytenformen begnügen zu können, wie in den folgenden Arbeiten genauer belegt werden wird. Dabei ist unzweifelhaft die Methode des ,,Dicken Tropfens" viel geeigneter, feinere Umsetzung im erythropoetischen Apparat aufzudecken, als die Erythrocytenzählung und Hb.-Messung: wir haben durch sie den häufigen und praktisch wichtigen *Zustand der latenten Blutregeneration* kennen gelernt, bei dem *nur* das Dicke Tropfenbild das pathologische Symptom einer gesteigerten Blutmauserung aufdeckt. (Verfasser, Virch. Arch. Bd. 234, S. 548.)

Wir unterscheiden dabei einfache und ,,zerrissene" basische Netzsubstanz und ihre Umgestaltung zur basophilen Punktierung durch die Zeichen P = Polychromasie und BP = basophile Punktierung gradweise +, ++, +++ oder ++++ mit morphologischen Zusätzen:

fein, mittel, grob; z. B. bei einer Bleianämie P +++ mittel, BP ++ grob (s. Abschnitt II der Arbeiten[1]).

Durch diese Vereinfachungen und Verbesserungen haben wir es nun in der Tat in der Hand, das Blutbild *prinzipiell als poliklinisches Untersuchungsmittel* in allen irgendwie nennenswerten Fällen mit heranzuziehen. Über die praktischen Erfolge werden die nachfolgenden speziellen Untersuchungen meiner Mitarbeiter Eberhardt, Dungal und Dornedden berichten[1]). Im ganzen dürften sie in praktischer Hinsicht befriedigen, in einigen, besonders einleuchtenden Fällen sogar überraschen. Für den Leiter der Poliklinik ergibt sich dabei der sehr wertvolle Nebenumstand, daß er durch das Blutbild eine gewisse Fühlung und Kontrolle über eine große Anzahl von Fällen gewinnt, die er in so besuchten Polikliniken, wie der unserigen, sonst nicht bekommen kann; bei einer jedesmaligen Neuaufnahme von mehr als 50 Inneren Patienten und der noch größeren Anzahl fortlaufend behandelter Fälle ist es natürlich unmöglich, mehr als die allerwichtigsten und schwierigsten Fälle vor Augen zu bekommen. Wir handhaben die Blutbilduntersuchung nun so, daß mit und ohne den Antrag des eigentlich behandelnden poliklinischen Assistenten die Präparate von einem speziellen Blutuntersucher entnommen und durchgesehen werden. Erst wenn das Ergebnis festliegt, werden die Krankenblätter herausgesucht und mit dem Blutbefund verglichen. Bei Beginn des nächsten Polikliniktages legen mir die Herren die gesammelten Krankenblätter vor und verlesen ihre Blutbefunde, bis die Sicherheit im eigenen Urteil erreicht ist. *Ein Blick auf Diagnose und Blutbild ergibt sofort gut übereinstimmende oder zunächst nicht verständliche Beziehungen, die sich dann oft bei näherer Durchsicht des Krankenblattes klären, oder unvereinbare Angaben, die dann weiterer Nachprüfung überwiesen werden und schon zu recht überraschenden Tatsachen geführt haben.*

Wenn es zunächst auch merkwürdig oder fast unglaubhaft erscheinen könnte, daß auf diese Weise bessere Ergebnisse zu erzielen wären als seitens der direkten klinischen Untersucher, so ist das doch tatsächlich oft der Fall. Begünstigend wirkt die Organisation einer Poliklinik, in der aus Unterrichtsgründen neben wenigen älteren, eingearbeiteten Herren, eine große Anzahl jüngerer Assistenten als „Ordinierende" verwendet werden müssen (etwa 12), unter deren Leitung dann wieder doppelt so viele Medizinalpraktikanten und Famuli arbeiten. Sicher ist es, daß bei sehr geübten klinischen Voruntersuchern die Ausbeute aus dem Blutbild eine viel geringere sein würde, aber da die Meister auch in der Medizin nicht vom Himmel fallen und der approbierte Arzt noch lange Jahre kein tüchtiger innerer Diagnostiker sein kann, so bewährt sich eben die objektive Stichprobe des „Hämogramms" mehr als a priori

---

[1]) Die Arbeiten II—IV erscheinen unter dem gleichen Obertitel im nächsten Heft der „Zeitschrift für klinische Medizin".

anzunehmen wäre. Recht oft findet der Erfahrene in der Krankengeschichte selbst schon den Fehler, z. B. eine übersehene Malariaanamnese, eine berufliche Schädigung wie Bleiintoxikation, ein verzeichnetes, aber bei der Enddiagnose nicht genügend berücksichtigtes Symptom, wie leichte Fieber, Perkussions- und Urinbefunde. Die beliebten Poliklinikverlegenheitsdiagnosen, wie Hysterie, Neurasthenie, Hyper- und Hypoacidität, Chlorose und Anämie (meist vaskuläre Blässe), Dysmenorrhoe, Bronchitis u. a. schwinden vor dem ausgesprochen positiven Hämogramm, das den ernsteren Grund enthüllt, oder gewinnen erst ihre Berechtigung mit dem übereinstimmenden negativen Verhalten, das tatsächlich ein funktionelles Krankheitsbild glaubhaft macht.

Namhafte Blutuntersucher haben sich gegen die Verwertung einmaliger Blutbilder, dazu in so einfacher Form ausgesprochen! Gewiß wird niemand leugnen, daß es besser ist, wiederholt zu untersuchen, aber auch der mit exakter Technik gewonnene Einzelbefund gewinnt ein anderes Gesicht, *wenn man ihn seiner tatsächlichen Bedeutung nach als ein Glied einer gesetzmäßig ablaufenden Kette von Blutbildbewegungen*

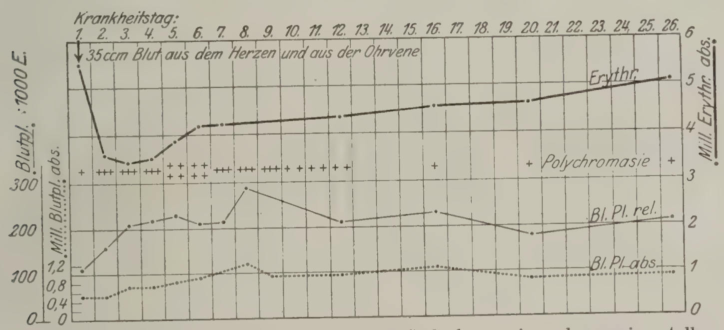



Abb. 1. Kurve A. Auftreten der vermehrten Polychromasie nach experimenteller Blutentziehung beim Kaninchen (Polychromasie durch + Zeichen angedeutet).

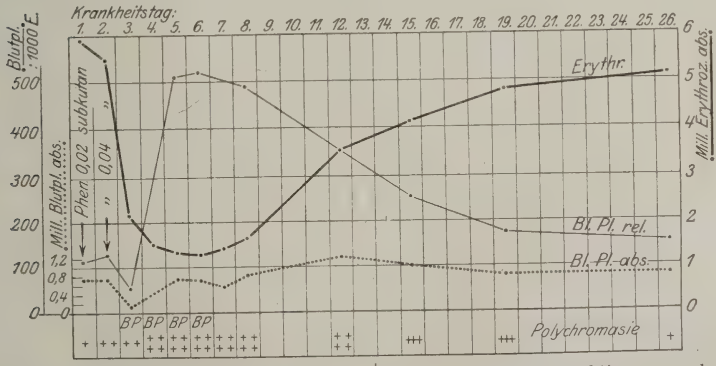



Abb. 2. Kurve B. Vermehrte Polychromasie und basophile Punktierung nach experimenteller Phenylhydracin-Vergiftung beim Kaninchen.

*verwertet.* Das Auge des Arztes reicht über den augenblicklichen Befund hinaus und übersieht den Krankheitsablauf rückschauend und vorausahnend, selbstverständlich mit allen Grenzen, die biologischen Methoden stets durch ihre schwierige Auslegung gesteckt sind. Daß das Blutbild sich dabei irrt, ist ausgeschlossen, nur wir irren in unserer kurzsichtigeren Auslegung.

Nehmen wir zunächst den einfachsten Fall: bei sonst normalem Blutbilde besteht starke Polychromasie im „Dicken Tropfen" (P +++ mittel), so wissen wir, daß bei dem Patienten ein lebhafter Blutumsatz herrscht. In der Regel weist das mit absoluter Sicherheit auf eine vorausgegangene Blutung oder eine anämisierende Erkrankung bzw. Intoxikation. Wir wissen, daß die akute Polychromasiekurve erst etwa vom 2.—3. Tage nach einer Blutung oder Hämolyse rapid ansteigt und dann allmählich absinkt. Der obige Befund kann nur nahe der Akme liegen bzw. müßte es sich um eine chronische Anämisierung mit periodischen oder dauernden Blutverlusten handeln, die die Polychromasie nahe der Akme erhält. Mit dem geringsten Fingerzeig in der Vorgeschichte oder bei der klinischen Untersuchung sehen wir die erythropoetische Entwicklung: z. B. vor 14 Tagen sehr schwarzer Stuhl: Beweis für Magen- oder Darmblutung; seit Wochen Magenbeschwerden und Blässe: Verdacht auf chronische Ulcusblutung; vor 5 Tagen Fieber, früher Malaria, daher gleich Chinin genommen: Kardinalsymptom für Malaria auch ohne Parasiten.

Auch die Umkehrung ist mit Vorsicht erlaubt : P (+) oder + erlaubt den wahrscheinlichen Ausschluß stärkerer kürzlicher Blutung oder Anämisierung, auch wenn klinische Befunde oder Angaben des Kranken darauf hinweisen, denn die P-Kurve bleibt nur niedrig, wenn die Erythropoese nicht gereizt war. (Die Überreizung zur Aplasie würde die niedrige Hb-Zahl und der klinische Aspekt aufdecken.)

Schwieriger, aber weit interessanter sind die Leukocytenkurven. Obgleich der fast stereotype Ablauf immer wiederkehrt in den Spezialarbeiten über die verschiedensten leukocytotaktischen Erkrankungen, hat man meines Wissens bisher nicht versucht, *praktisch-klinisch das Blutbild eines Tages als Querschnitt durch die Kurve anzusehen und daraus die augenblickliche Position und die wahrscheinliche Gestaltung der weiteren Kurve abzulesen,* weil es zur Angabe von Grundregeln stets eines sehr allgemeinen empirischen Materiales bedarf.

Das bisher so gepflegte Studium der Gesamtzahl ist dabei von recht geringem Wert, denn alle neueren Arbeiten bestätigen nur, wie wenig kleine Schwankungen um den normalen Wert bedeuten, da offenbar die Individuen sich darin recht verschieden verhalten und schon außerordentlich geringe Reize z. B. die „Hämoklasieprobe" *Widals,* tiefe, kurzdauernde Umwälzungen hervorrufen können. Was soll da eine ein-

malige Zählung während des stundenlangen Wartens in der Poliklinik? Wir können sie uns erlassen.

*Dagegen werden die großen wertvolleren Zahlschwankungen auch durch Schätzung leicht erkannt.* Starke Zahlerhöhungen deuten da immerhin auf akute oder doch exazerbierende Prozesse, abgesehen von der Leukämie. Auffallend niedrige Werte weisen bei sonst wenig verändertem Blutbilde auf tiefgreifende Hemmungen oder Aplasien der Leukocytenbildung, also auf durchaus chronische Krankheitsbilder, oder mit stärkerer Kernverschiebung und Lymphocytose auf die Gruppe der neutropenischen Infektionen (Grippe, Typhus, Pappataci, Denguë, Masern u. a.), mit ganz starker Kernverschiebung und Neutrophilie auf schwerste, akute, septische Prozesse hin. Wie man sieht, ist auch hier die Zahl allein irreführend, wie das zuerst *Arneth* klar erkannte; das Wesentliche enthüllt erst der morphologische Befund.

Wir wollen nun versuchen, im folgenden einige *Kurventypen der Leukocytenbewegung vorzuführen, die wir nach langjähriger praktischer Beobachtung als biologische Grundformen ansehen möchten.* Sie sind aufgebaut auf wirklichen Krankheitsfällen, teilweise auch (z. B. II und VI) nach mehreren zutreffenden Fällen unter Fortlassung der Zufälligkeiten konstruiert oder ergänzt. Weder die Prozentverhältnisse noch die Stärke des Ausschlages der Kurven sind charakteristisch; sie sind Durchschnitte. Dagegen scheint mir *der Ablauf der Kurven im ganzen einen Anspruch auf bedingte Allgemeingültigkeit machen zu dürfen.*

### **Tageskurven in absoluten Werten.** (Kurve I.)

Zur Erklärung, warum bei diesen Kurven nicht die absoluten, sondern, entgegen der Ansicht von *Naegeli* u. a., gerade die relativen Prozentwerte gewählt sind, weise ich zunächst auf die anschauliche Kurve aus einer Arbeit von *Wollenberg* (Zeitschr. f. klin. Med., *91*, S. 236, hin. Bei einer besonders starken Tagesleukocytenschwankung, die vielleicht nicht ganz zutreffend als Verdauungsleukocytose bezeichnet wird, hat *Wollenberg* die relativen Verhältnisse mehrmals täglich untersucht und absolute Konstanz gefunden. Es handelt sich also um *Ver-*

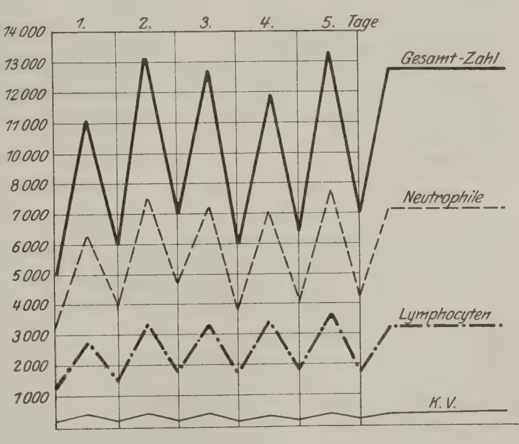



Abb. 3. Kurve I. Absolute Zahlschwankungen, relative Konstanz.

*teilungsleukocytosen im strengen Sinne*, wie ich ihn gegenüber den Leukocytosen, die mit merkbarer Kernverschiebung und sonstigen Änderungen einhergehen, und gegenüber der ungenaueren Fassung von *Goldscheider* und *Jakob*, *Gräff* u. a. präzisiert habe. Diese Schwankungen, betreffen in absoluten Zahlen ausgedrückt, tatsächlich *alle* Leukocytenklassen, die sich *korrespondierend* vermehren und vermindern; dadurch würde die Verwertung der *absoluten* Änderungen für den Praktiker recht schwierig, denn er müßte ja täglich von neuem von Neutrophilie, Lymphocytose, Monocytose, Eosinophilie gleichzeitig reden. *Relativ aber bleibt alles gleich* und das ist für den hämatologisch untersuchenden Praktiker bei der Einzeluntersuchung das Wesentliche, da in Wahrheit nur veränderte Verteilungen der Leukocyten auf Peripherie und innere Organe ohne organische Leukocytose vorliegen.

## Kurventyp der Leukocyten bei akuter (septischer) Infektion.

(Siehe Kurve II.)

Unter septischer Infektion sollen hier im weitesten Sinne alle Infektionen verstanden werden, die ein sepsisähnliches Blutbild hervorrufen, d. h. zunächst alle chirurgischen Infektionen und weiter alle neutrophilotaktischen Infektionen, zu denen bekanntlich die über-

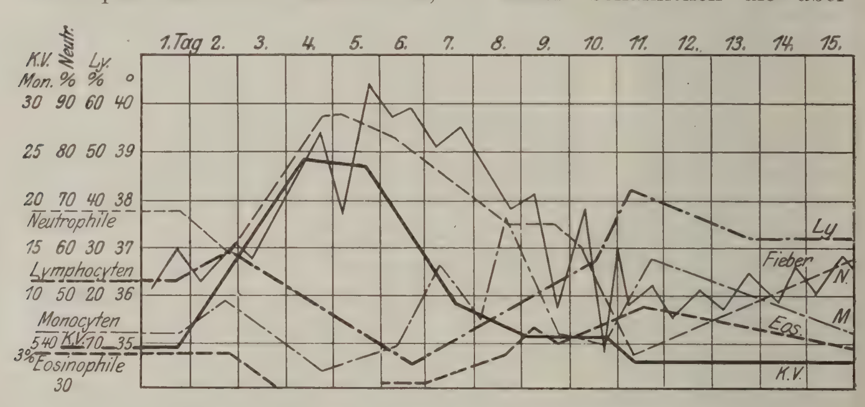



Abb. 4. Kurve II. Akute Infektion mit Neutrophilie.

wiegende Mehrzahl aller infektiösen Erkrankungen gehört. Wegen ihres klaren Leukocytenablaufes bilden diese Krankheiten das Hauptanwendungsgebiet *symptomatischer* und *prognostischer* Blutbildverwertung, während wegen der im ganzen geltenden Gleichartigkeit des Typus eine *diagnostische* Ausnutzung erst in Verbindung mit anderen klinischen Angaben möglich ist; im wesentlichen wird es sich diagnostisch immer mehr um die Feststellung einer solchen Infektion schlechthin gegenüber etwa in Frage kommenden anderen, funktionellen Erkrankungen handeln.

Zunächst kann man die Kurve II (S. 238) in vier Abschnitte zerlegen:

*A. Prodromale oder Vorschwankung.*

*B. Neutrophile Kampfphase.*

*C. Monocytäre Überwindungsphase.*

*D. Lymphocytäre Heilphase.*

Meinen immer sich wiederholenden Eindrücken nach handelt es sich hier um *biologische Grundphänomene*. Die Stärke der Bewegung ist dabei durchaus abhängig von der Reaktionsbereitschaft oder -fähigkeit des Individuums und von der Stärke des jeweiligen Infektes, doch keineswegs in einem einfachen mathematischen Verhältnis. Auch greifen die Reize bzw. die ausgelösten Vorgänge erst nach und nach und in verschiedenem Grade auf die Ursprungsorgane der Leukocyten, vor allem auf die jüngeren Knochenmarkzellen, über. In teilweiser Anlehnung an die *Virchow-Arndt-Schulz*schen biologischen Reaktionsgesetze habe ich (*Brugsch*, Ergebnisse der ges. Med. Bd. 3, S. 359) die Leukocytenbewegungen in folgende Grundsätze zu fassen gesucht:

*1. Geringe Reize bewirken nur funktionelle Änderungen im Leukocytenbilde, mittlere wirken formativ durch die leukopoetischen Organe, starke wirken auch auf die Ausbildung der Einzelzelle, stärkste hemmen durch Erlahmen der zentralen und Zerstörung der peripheren Zellen.*

*2. Bei den meisten Infektionen folgen dem Reiz zuerst die Neutrophilen, dann die Monocyten, zuletzt die Lymphocyten; die Verschiedenheit der Infektionstypen beruht auf zeitlicher Verschiebung dieser drei Phasen gegeneinander und auf der wechselnden Stärke der Reaktion in den einzelnen Gruppen bzw. auch auf dem Auftreten seltenerer Zellformen neben ihnen.*

*Die gleiche Reihenfolge der Zelltypen zeigen*, wie nebenbei bemerkt sei, *auch Gewebsinfektionen*, z. B. eine entzündete Wunde, ein entstehender und abheilender Absceß, ein peritoneales Exsudat.

Behalten wir das obige Schema bei der Betrachtung von *einmaligen* Hämogrammen akuterer Infektionen des neutrophilen Typus vor Augen, so muß es uns gelingen, den ungefähren Platz in der ablaufenden Kurve zu bestimmen. Das mögen die folgenden vier Hämogramme zeigen.

*Annahme 1.*

Kollege schnitt sich bei der Sektion eines septischen Falles vor etwa 10 Tagen. Er fühlt sich seit zwei Tagen schlecht. Die Wunde ist entzündlich gerötet ohne stärkere Infiltration.

*Hämogramm.*

<table>
<tr><th>Zahl</th><th>B.</th><th>E.</th><th>M.</th><th>J.</th><th>St.</th><th>S.</th><th>Ly.</th><th>Mon.</th><th>Bemerkungen</th></tr>
<tr><td>Hochnormal</td><td>–</td><td>3</td><td>–</td><td>2</td><td>8</td><td>49</td><td>29</td><td>9</td><td>P +</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td colspan="4">59</td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>

In Worten: Fast normales Blutbild mit leichter jugendlicher Kernverschiebung. (Kurve II, 2. Tag, Prodrom.)

*Praktisches Urteil*: Tiefere Infektion ist anscheinend erfolgt, da eine kleine offene Wunde keine Kernveränderungen bewirken würde. Weitere Blutuntersuchung anzuraten, weil scheinbar *prodromale Reaktion* vorliegt.

*Annahme 2a.*

Patient kommt mit Klagen über Leibschmerzen rechts, Fieber bisher nicht gemessen, aber Klage über Frösteln seit zwei Tagen. Stuhl angehalten.

Palpation ergibt Resistenz am *Mac-Burne*schen Punkt. Thermometer 39,4°.

*Hämogramm.*

| Zahl | B. | E. | M. | J. | St. | S. | Ly. | Mon. | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hyperl. | — | — | — | 16 | 8 | 55,5 | 18 | 2,5 | P (+) |
| | | | 79,5 | | | | | | |

In Worten: *Neutrophile* Hyperleukocytose mit *stark jugendlicher Kernverschiebung*; Mono- und Lymphopenie; Aneosinophilie.

(Kurve II, 4. Tag. *Akme.*) K. V. Index $\frac{24}{55,5}$ = etwa $\frac{2}{5}$.

*Praktisches Urteil*: Sichere Infektion in der neutroleukocytären *Kampfphase*, ohne jedes Anzeichen der Krisis. Höhe der Reaktion mäßig. In Zusammenhang mit dem klinischen Befunde wird sichere Appendicitis ohne Gangrän oder Perforation angenommen.

Prognose zunächst abwartend. Bettruhe. Eisblase.

*Annahme 2b.*

Patientin hat seit fünf Tagen etwa Fieber und heftige Gallenschmerzen; sie leidet seit Jahren an Gallensteinen und sucht daher erst heute den Arzt auf, da die Anfälle sich sonst von selbst besserten. Ikterus, Leberschwellung erheblich; Druckschmerz der Gallenblase. Starke Ermattung durch die Krankheitstage.

Thermometer 39,9°. Klinisch sehr zweifelhafter Fall.

*Hämogramm.*

| Zahl | B. | E. | M. | J. | St. | S. | Ly. | Mon. | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| StarkeHyperl. | — | (+) | — | 3 | 15 | 72,5 | 5 | 4,5 | P. u. BP.+$^{1}/_{2}$ |

In Worten: Neutrophile Hyperleukocytose mit relativ recht geringer Kernverschiebung (Index: 18:72 = $^{1}/_{4}$). Lympho- und Monopenie. Eosinophile im dicken Tropfen unschwer zu finden. (Kurve II, 6. Tag. Akme im Abstieg.)

*Praktisches Urteil*: Trotz der hohen Leukocytenzahl und der bisher bedrohlichen Symptome besteht im Augenblick ein blutsymptomatisch günstiges Bild; prognostisch ist nach mehrtägiger Dauer bei so kräftiger Zahlreaktion und so geringem Kernbilde guter Ausgang der unzweifelhaften Cholangitis zu hoffen. Die vorhandenen Eosinophilen und das geringfügige Kernverschiebungsbild sprechen im Verein mit der Vorgeschichte für *abklingende Kampfphase.*

Therapie: Zunächst unter strenger Bettruhe usw. abwarten.

*Annahme 3.*

Patient ist wegen Phlegmone nach etwa 6 Fiebertagen in der Ellenbeuge operiert worden. In der Nacht hat P. stark geschwitzt. Fühlt sich sehr schwach. Wunde schmierig belegt. Noch recht starke Infiltration der benachbarten Muskeln. Befürchtung septischer Infektion.

*Hämogramm.*

| Zahl | B. | E. | M. | J. | St. | S. | Ly. | Mon. | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hochnorm. | — | 2 | — | — | 7,5 | 58,5 | 15 | 17 | P ++ |

In Worten: Fast normales Blutbild mit nur starker Monocytose.

*Praktische Beurteilung*: (Kurve II, 8. Tag. Kritische Monocytose). Krisis! Die Kernverschiebung ist im starken Absinken, wie, in Verbindung mit der bekannten Vorgeschichte, aus der *starken Monocytose* (*monocytäre Abwehrreaktion*) und der noch vorhandenen leichten Verschiebung, der niedrigen Lymphocytenzahl und der Hypeosinophilie geschlossen werden darf. *Symptomatisch*: sehr gut; *prognostisch*: bereits Annäherung zur Heilung nach den relativ hohen Eosinophilenwerten und der Monocytose. Wahrscheinlich erster kritischer Abfall in der Nacht gewesen; daher die auffallende Schwäche und der Schweißausbruch.

*Annahme 4.*

Patient hat einen Anfall von entzündlichem Ileus durchgemacht, befindet sich aber heute deutlich besser. Er leidet seit einer Bauchoperation von Zeit zu Zeit an plötzlich sehr akut einsetzenden Ileuserscheinungen mit Fieber. Blutbilder sind vom behandelnden Arzt nicht gemacht worden. Da die Stuhlgänge nach einigen Tagen normaler Entleerung heute wieder stocken, wird konsiliarische Beurteilung erbeten.

Die Untersuchung ergibt stark geblähten, wenig empfindlichen Leib. Zunge stark belegt. Spärlich Winde. Kein Stuhl seit 48 Stunden. Temperatur unter 37° seit einem Tage, vorher etwa 8 Tage Temperatur.

*Hämogramm:*

| Zahl | B. | E. | M. | J. | St. | S. | Ly. | Mon. | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hochnorm. | — | 7 | — | — | 4 | 33,5 | 42,5 | 13 | P ++ |

In Worten: Lympho- und etwas Monocytose; Eosinophilie; fehlende K.V. Praktische Beurteilung: (Kurve II, 11. Tag), ausgesprochenste *lymphocytäre Heilphase*. Symptomatisch unbedenklich. Prognose: zur Zeit absolut gut.

Therapie: Hoher Einlauf; leichte Massage gegen die vermutlich rein funktionelle Schwäche.

Es ist ganz selbstverständlich, daß die Sicherheit unseres Urteils ganz außerordentlich gewinnt, wenn wir z. B. die erwähnten vier Hämogramme in gleichen Zwischenräumen an dem gleichen Krankheitsfall erheben; der ganze Krankheitsablauf erscheint dann *geradezu experimentell* aufgezeichnet und vielfache praktische Erfahrung hat mir den Wert solcher Überwachung des Blutbildes bei schwierigen Fällen immer wieder erwiesen, doch steht das hier nicht zur Diskussion.

*Aus der akuten septischen Kurve lassen sich meines Erachtens auch die anderen Infektionstypen entwickeln.*

Kurve III zeigt den *Typus einer der akutesten Infektionen*, die mir bekannt sind, den des Pappatacifiebers. Da er in die Gruppe der neutropenisch-lymphocytären Reaktionen gehört, erscheint es zunächst schwer verständlich, wie er sich mit der obigen Kurve decken soll. *Naegeli* hat aber auch schon beim Typhus darauf hingewiesen, daß eine selten beobachtete neutrophile Phase der im Verlauf auftretenden Lymphocytose vorauszugehen scheine.

Abb. 5. Kurve III. Pappatacifieber.

Das Pappatacifieber setzt fast ohne Prodrome ein, erreicht in wenigen Stunden oft die höchsten Fiebergrade und fällt nach 1—2 Tagen steil wieder ab, ohne daß es trotz starken Krankheitsgefühles zu ernstlicheren Schädigungen kommt; allerdings bleibt stets eine sehr lange und lästige Schwäche zurück, Beweis einer doch tiefergreifenden Allgemeinstörung.

Die Leukocytenkurve entspricht in der Höhe der Kernverschiebung sehr wohl der augenblicklichen Schwere der Infektion, während die Leukocytenzahl von vornherein sinkt. Da man bereits am ersten Tage eine relativ sehr hohe Monocytose und steigende Lymphocytose beobachten kann, *erscheint die neutroleukocytäre Phase gleichsam überlagert, kommt aber in dem Ablauf der Kernverschiebung noch zum Ausdruck*;

es handelt sich fast ausnahmslos um sehr reife „Stabkernige“ von stark degenerierter Struktur, die ich als das Zeichen einer toxischen Hemmung oder Schädigung mehr als einer Regeneration ansehen möchte.

Praktisch ist das Blutbild sehr brauchbar, da es von vornherein die *kritische Monocytose* und sehr bald die *Heilphase* der Lymphocyten und Eosinophilen erkennen läßt, wodurch man einerseits diagnostisch gegen die weniger akuten neutropenischen Infektionen (Malaria, Grippe), andererseits gegen schwere andere Infektionen (Flecktyphus, Pneumonie usw.) abgrenzen kann.

*Kurz zusammengefaßt zeigt also diese Kurve eine Zusammendrängung der drei leukocytären Phasen auf wenige Tage mit rudimentärer neutroleukocytärer Phase und fast unmittelbar nacheinanderfolgenden mono- und lymphocytären Reaktionen.*

Ob sich alle neutropenischen Infektionskurven in dieser Weise erklären lassen, müssen erst weitere Untersuchungen klären.

Einen *scheinbar anderen Typus*, den der *schweren, ungünstig ausgehenden septischen Infektion*, kann man weit leichter aus der Kurve II verstehen. Bei diesen schweren neutrophil-hyperleukocytären Prozessen *überlagert umgekehrt die neutroleukocytäre Phase die folgenden Stadien.* Als Beispiel diene Kurve IV, ein tatsächlicher Fall von schwerer, tödlich ausgehender Peritonitis. Die Kernverschiebung klettert immer weiter in die Höhe, wobei sie einen ständig jugendlicheren Typus annimmt. Die Neutrophilie bleibt meistens hoch, auch wenn die Zahl unter normal sinkt, was durch Erschöpfung des Knochenmarkes nach anfänglicher hoher Hyperleukocytose gegen den Ausgang zu einzutreten pflegt (*Arneths* Anisohypoleukocytose). Die kritische Monocytose ist bei lebhafter Abwehr des Körpers, entsprechend den remittierenden Fiebertypen, angedeutet, kann sogar zeitweise hochgehen, sinkt aber oder fehlt, je schwerer der Fall verläuft. Die lymphocytäre Heilphase tritt meines Wissens nie ein, wenn der Tod wirklich durch die Infektion erfolgt und nicht etwa durch Schwächung nach überwundener Infektion. Die Eosinophilen pflegen dauernd zu fehlen oder ganz tief zu stehen.

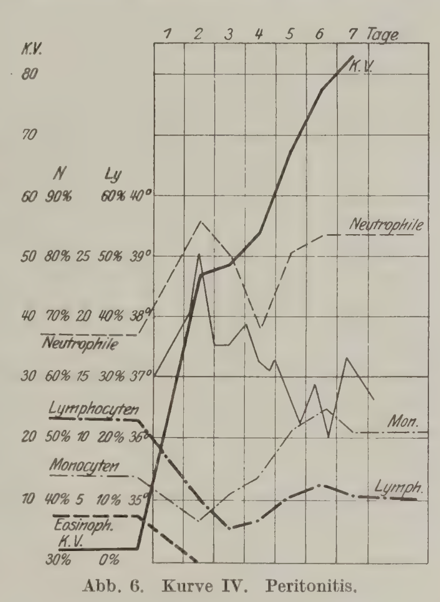


Abb. 6. Kurve IV. Peritonitis.

*Wann man auch die Kurve schneidet, praktisch ergibt sich stets der gleiche Typus in verschieden starker Ausprägung, das Bild der Akme der neutroleukocytären Phase.*

Beispiel:

*Hämogramm.*

| Hämogramm | | Zahl | B. | E. | M. | J. | St. | S. | Ly. | Mon. | Bemerk. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Peritonitis | 2. Tag | Hyperl. | — | — | — | 13 | 33,5 | 39,5 | 10,5 | 3,5 | P + + |
| | 5. Tag | 12500 | — | — | 2 | 56 | 9 | 13 | 9,5 | 10,5 | |
| | 7. Tag | sinkend | — | — | 17,5 | 64 | 1,5 | 0,5 | 6 | 10,5 | To |

Es ist einleuchtend, daß die einmalige Feststellung dieser schweren Bilder sofort Beurteilung und Prognose des Falles sehr ernst gestalten und bei Wiederholung nach einigen Tagen entscheiden können.

### Kurventyp der chronischen virulenten Infektion.

Auch die chronischen virulenten Infektionen, bei denen man früher oft von uncharakteristischen oder fehlenden Blutveränderungen sprach, haben ihren Leukocytenkurventypus, den man unschwer aus den akuten Formen entwickeln kann. Wir haben dabei stärker auf den Körper einwirkende chronische Infektionskrankheiten im Auge wie Empyeme, Pleuritiden, Entzündungen aller Art, z. B. Cholangitis oder Appendicitis chron., aktivere Tuberkulosen, Lymphogranulome, chronische Protozoenerkrankungen wie Malaria und Trypanosomiasis.

Als Beispiel sei hier eine chronische tuberkulöse Pleuritis mit Exsudat und dauerndem remittierendem Fieber angeführt, die erst nach $^1/_2$ Jahr zum Tode führte (die Fieberkurve ist ergänzt). S. Kurve V.

Trotz eines scheinbar akuten Beginns *stellt sich sogleich die kritische Monocytosis über die neutroleukocytäre Reaktion*, die durch eine starke jugendliche Kernverschiebung bei neutropenischen Werten erkennbar bleibt. Die Anamnese ergibt in der Tat mit großer Wahrscheinlichkeit, daß schon seit Wochen ein Sinken der Kräfte bestand, und daß nur eine zufällige Überanstrengung den akuten Beginn vortäuschte; bereits bei der ersten Untersuchung bestand Pleuritis in ausgedehnter Weise. Eine starke Monocytenschwankung bezeichnet die Abwehr dieser Exacerbation; sie ist kurz darauf gefolgt von einer lymphocytären Heilphase. Die Eosinophilen bleiben auffälligerweise bei allen Schwankungen leidlich erhalten. Während der klinische Zustand bei täglichen kritischen Fieberremissionen mit nächtlichen Schweißen stationär bleibt, sehen wir auch im Blute das andauernde Nebeneinander der drei Phasen, der neutroleukocytären Reaktion, der kritischen Monoleukocytose und der lymphocytären Heilung. *Sozusagen bleiben alle drei Phasengipfel hoch, wenn auch bei den Neutrophilen nur durch die starke dauernde Kernverschiebung angedeutet.*

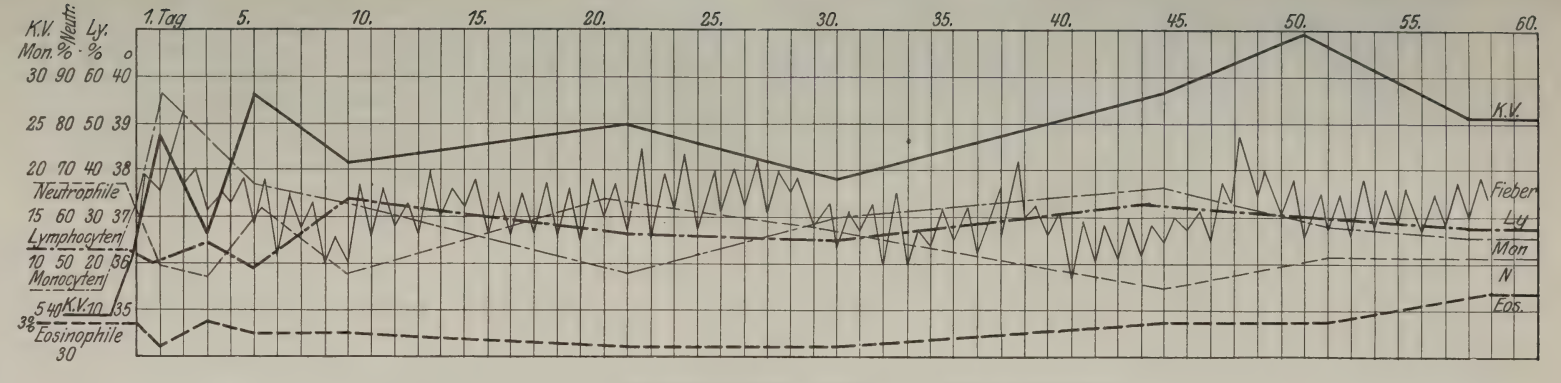



Abb. 7. Kurve V. Chronische virulente Infektion (Tbc. Pleuritis exsudativa).

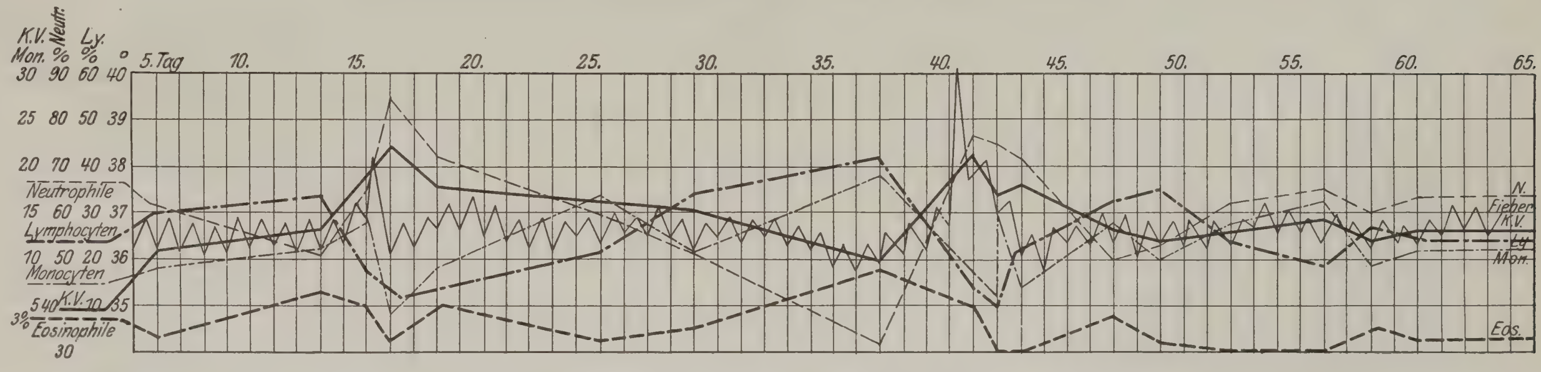



Abb. 8. Kurve VI. Chronische, wenig virulente Infektion (Endokarditis) mit Komplikationen.

Praktisch ist dieser Verlauf von größter Bedeutung, denn wo man die Kurve schneidet, ergibt sich annähernd das gleiche Bild:

| Hämogramm | Zahl | B. | E. | M. | J. | St. | S. | Ly. | Mon. | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pleuritis 1. Tag | Hyperl. | 1 | 1 | — | 1 | 23 | 26 | 20 | 28 | P + 1/2 zerrissen |
| 22. Tag | „ | 1 | 1 | — | — | 25 | 38 | 26 | 9 | P + 1/2 zerrissen |
| 44. Tag | „ | — | — | — | 3 | 25,5 | 16,5 | 33 | 18 | P + + 1/2 zerr. |
| 58. Tag | „ | 1,5 | 5,5 | — | 4,5 | 21 | 26 | 28,5 | 13 | P + + 1/2 zerr. |

Wiederholte Untersuchung wird hier Feinheiten zeitweiliger Besserung (Lymphocytose, Eosinophilie) oder Verschlimmerung (stärkere Kernverschiebung) symptomatisch werten können; prognostisch und diagnostisch wird die Wertung wenig dadurch verändert.

### Kurventyp bei chronischer, wenig virulenter Infektion.

Wie bei chronischen bösartigeren Infektionen sich der Typus zeitweise mehr der akuten neutroleukocytären Kurve nähert, so *nähern sich die chronischen geringfügigen Infektionen mehr der lymphocytären Heilphase.* Unter wenig virulenten Infektionen sind hier alle Fälle zu verstehen, bei denen die Infektionskeime selbst eine geringe Reaktion im Körper auslösen, d. h. geringe örtliche Affektion, mäßige oder fehlende Fieber, geringe Allgemeinbeteiligung, wie z. B. bei rheumatoiden Infektionen, leichtesten Sepsisfällen, gutartigen Tuberkulosen, leichter Malaria, abfließenden Eiterungen der Nebenhöhlen, der Blase und des Nierenbeckens, des Darmtraktus usw. Befremdlich wirkt oft bei rein klinischer Betrachtung, daß der Ausgang derartiger leichterer Infektionen ein schlechter ist oder sein kann, entweder weil sie schließlich den Widerstand des Körpers lähmen oder weil die Lokalisation eine besonders gefährliche ist, wie z. B. bei der Endocarditis lenta; hier ist die Infektion selbst ganz schwach virulent, der Körper hochgeschützt, so daß Metastasen ausbleiben, aber die Zerstörung der wichtigen Herzklappen macht den Verlauf maligne im klinischen Sinne. Hämatologisch aber gilt selbstverständlich nur die biologische Allgemeinreaktion, nicht der örtliche Prozeß.

Kurve VI zeigt *eine nach mehreren Fällen zusammengestellte chronische Typenkurve* bei einer solchen Endokarditis als Beispiel.

Durchschnittlich eingestellt auf die Heilphase: geringe Kernverschiebung, Mono- und Lymphocytose, normale oder hohe Eosinophilenwerte, erzeugen vorübergehende Verschlimmerungen durch Lungenembolie oder Milzinfarkte kurze akute neutroleukocytäre Phasen mit hohem Fieber und kritischer Monoleukocytose. An den Zwischentagen ergibt der Schnitt aber überall sehr ähnliche Bilder, die zeitweise (wie die Temperatur) annähernd normal wären, wenn nicht eine ganz zurücktretende, aber doch noch erkennbare stabkernige Verschiebung den Infektionstypus erkennen ließe.

| Hämogramm | Zahl | B. | E. | M. | J. | St. | S. | Ly. | Mon. | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Endocartitis | | | | | | | | | | |
| lenta 1. Tag | niedrig | — | 1 | — | — | 11 | 50 | 29 | 9 | P ++ BP + |
| 13. Tag | „ | — | 4 | — | — | 18 | 55 | 14 | 9 | P ++ BP + |
| 37. Tag | „ | — | 7 | — | — | 10 | 22 | 42 | 19 | klinisch ohne Fieber |
| 56. Tag | „ | — | (+) | — | — | 18 | 54 | 21 | 7 | P + BP ++ |

Das Blutbild läßt stets nur eine an sich leichte Infektion erkennen, auch in den Verschlimmerungen; prognostisch schlecht wirkt vor allem der klinisch maligne Verlauf aus empirischen Gründen. Wesentlich ist, daß auch im Intervall die *latente* Infektion *erkennbar* bleibt.

## *Zusammenfassung.*

Der *biologische Grundtypus* aller infektiösen Leukocytenbewegungen ist nach uncharakteristischen Vorschwankungen eine *neutroleukocytäre Hauptreaktion* oder *Kampfphase,* der eine mit immunisatorischen Vorgängen verknüpfte *monoleukocytäre Abwehrphase* folgt; den Ausklang bildet *eine lymphocytäre* (eosinophile) *Heilphase.* Diese drei Phasen lassen sich auch bei zunächst abweichenden Typen der Kurven entdecken. Bei ganz kurz ablaufenden und bei den neutropenischen Infektionen wird die erste neutroleukocytäre Phase früh überlagert durch die folgenden, bleibt aber in der erheblichen Kernverschiebung der Neutrophilen erkennbar. Bei ungünstig verlaufenden neutroleukocytären Prozessen überlagert umgekehrt die erste Phase die folgenden, so daß dauernde Neutrophilie mit hoher Kernverschiebung bleibt, bei langsamer ablaufenden Fällen und Abwehrkrisen mit deutlicher Monocytose.

Charakteristisch für *chronische Infektionen* ist das *Nebeneinandertreten der drei Phasen,* obgleich bei akuteren Exacerbationen vorübergehend die neutroleukocytäre Phase mindestens in Form stärkerer Kernverschiebung überwiegt, bei chronisch rettimierendem Verlauf meistens eine erhebliche Monoleukocytose bei hochbleibender Kernverschiebung eintritt und bei zunächst gutartigeren oder wenig virulenten Fällen die lymphocytäre (eosinophile) Heilphase neben bestehenbleibender leichter Kernverschiebung der Neutrophilen vorherrscht.

Bei einiger Beherrschung dieser Kurventypen gelingt es praktisch, *einmalige Blutbilder als Glieder einer biologischen Ablaufkette* tiefer zu verstehen und diagnostisch, symptomatisch oder prognostisch sicherer zu verwerten. Die Konstanz dieser Kurven schließt die oft behauptete mehr zufällige Bedeutung einmalig gefundener Blutbilder aus, sondern erweist sie als Symptome, deren Deutung auf fester Basis versucht werden kann, wenn auch die schwierige Beurteilung aller biologischen Vorgänge bei der klinischen Verwertung durchaus berücksichtigt werden muß und sich die Zuverlässigkeit selbstverständlich durch Wiederholung der Untersuchung sehr erhöht.

(Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik Berlin, Charité. [Leiter: Geh. Rat Prof. *W. His*].)

# Das Verhalten der Exsudatmonocyten zur Oxydasereaktion, ein weiterer Beitrag zur Monocytenfrage.

Von
Prof. Dr. **Victor Schilling** und Dr. **H. W. Bansi,**
Assistenten der Klinik.

Bereits in früheren Arbeiten [*Reschad* und *V. Schilling*[1]), *V. Schilling*[2]), *Schlenner*[3])] haben wir uns mit der Frage der Oxydasereaktion der Monocyten besonders eingehend beschäftigt. Bei der höchst umstrittenen Stellung der Monocyten in der Histo- und Pathologie muß eine biologische Reaktion, die mit einer solchen Sicherheit zwischen Lymphocyten und Granulocyten trennt — erstere nach übereinstimmender Ansicht stets oxydasenegativ, letztere bis in die äußersten noch ungranulierten Vorstufen hinein normalerweise stets positiv —, die größte Bedeutung für die Einordnung einer zweifelhaften Zellform haben. Selbst wenn man zugibt, daß alle biologischen Methoden eine *endgültige* Einordnung irgendeiner zweifelhaften Zelle nie gestatten, da biologische Funktionen verloren gehen oder neu entwickelt werden können, so muß dennoch das regelmäßige Verhalten unter normalen Umständen für den Histologen, etwaige Abweichungen in krankhaften Zuständen für den Pathologen und Kliniker von großem Interesse sein.

Nach unseren früheren Untersuchungen haben wir unter den verschiedensten Umständen die Oxydasereaktion des Monocyten seit 1912 geprüft und stets eindeutig das gleiche Ergebnis erhalten: Die Monocyten verhalten sich im großen und ganzen negativ oder zeigen spurweise einige Oxydasekörnchen, auch wenn in den gleichen Präparaten alle Granulocyten stark und überstark positiv gefärbt sind. Suchen wir nun in der Literatur nach, so finden wir bei *Naegeli*[4]) die Behauptung: „Die Monocyten ergeben die Reaktion in gleicher Stärke wie Neutrophile“ und: „In der Tat ergeben meine Prozentauszählungen an Vergleichspräparaten mit zahlreichen Monocyten, daß tatsächlich sämtliche Monocyten die Indophenolblausynthese aufweisen.“ (S. 83, 4. Aufl.) Als besondere Zeugen führt *Naegeli* Dunn an: „Sie färben sich,

als seien sie myeloische Zellen“ und weiter habe *W. H. Schultze* brieflich bemerkt und es auch heute noch bestätigt: „Er finde die großen Mononucleären und Übergangsformen nicht mehr, seitdem er die Reaktion vornehme“; endlich habe *Kreibich* positive Reaktion aller Übergangsformen angegeben. Unsere eigene Stellungnahme gibt *Naegeli* unzureichend wieder: „Auffälligerweise wird in letzter Zeit die positive Indophenolblausynthese von einigen Autoren angezweifelt (*Schlenner*, *Schilling*)“ (S. 144).

Wir sehen, daß die *Naegeli*sche Behauptung bei weitem die positivste ist: *Stärke der Reaktion gleich der der Neutrophilen.*

Einige neuere Autoren dagegen drücken sich weit weniger entschieden aus. Unter anderen z. B. *Aschoff* und *Kiyono*[5]), *Kiyono*[6]), *Wollenberg*[7]), *Pappenheim* und *Fukushi*[8]), *Pappenheim* und *Nakano*[9]) *Rosenthal*[10]), die sämtlich die Monocytenreaktion in der von uns gekennzeichneten Weise als negativ bzw. schwach positiv ansehen. Ganz ähnlich scheint uns *Baader*[11]) an einem besonders geeigneten Monocytenmaterial, das den von *Schilling*[2]) beschriebenen klinischen Monocytosen hämatologisch durchaus analog ist, nach einigen technischen Bemerkungen seinen Standpunkt festzulegen. „Es fand sich (vielmehr) in der Mehrzahl der Fälle bei den Monocyten eine, wenn auch schwach positive Oxydasereaktion, indem sich Granula des Monocytenprotoplasmas blau färbten. Allerdings ist sowohl die Intensität der Blaufärbung, die zarter als die tiefviolettblaue der Neutrophilen ist, ebenso wie häufig die Spärlichkeit der Granula auffällig vom Verhalten der Granula der oxydasepositiven neutrophilen Polymorphkernigen verschieden.“ — Der Unterschied genüge zur Absonderung von Lymphocyten, obgleich man manchmal „anscheinend fließende Übergänge von Lymphocyten zu Monocyten im Oxydasepräparat vor sich zu haben glaube.“

Diese Definition können wir als eine durchaus parallele Wiedergabe unserer früheren Anschauung [1]), [2]) hinstellen, wenn auch der Autor durch eigene Untersuchungen dazu gekommen ist; und wir glauben, daß sie auch in vorzüglicher Übereinstimmung *mit der von uns seit 1911 nachdrücklich vertretenen trialistischen Auffassung des Monocytensystems steht: Die Monocyten verhalten sich ganz anders als die myeloischen Granulocyten und auch noch unterscheidbar anders als die stets ganz negativen Lymphocyten.*

Um nun dieses Problem fruchtbarer zu gestalten, haben wir unsere Untersuchungen nach 3 Richtungen hin fortgesetzt:

1. Wir haben in verschiedener Methodik versucht, ob die Stärke der verwendeten Oxydaselösung vielleicht das widerspruchsvolle der *Naegeli*schen Angaben erklärte;

2. ob etwa der Monocyt doch nicht als einheitliche Zellklasse aufzufassen sei;

3. ob nicht der negative oder schwach positive Monocyt unter pathologischen Umständen oxydasepositiv reagieren könne.

Punkt 1 können wir kurz dahin beantworten, daß ohne Zweifel der Verdünnungsgrad mehr noch als die verschiedenen Vorschriften (*Winkler*, *Schultze*, *Giercke*, *Graeff*, *Loele*, *Graham*, *Rosenthal*) oder die Besonderheit des Oxydase- oder Peroxydasenachweises von Einfluß auf das Verhalten der Zellart sind. Besonders mit den von *Schultze* angegebenen sehr konzentrierten Lösungen kann man nach längerer Einwirkung schließlich positive Reaktionen *selbst der Lymphocyten und Erythrocyten* erhalten, wobei allerdings dann die schlechthin positiven Zellen, die Granulocyten, klumpig überfärbt erscheinen. Andererseits ergaben erhebliche Verdünnungen und kurze Anwendung unter Umständen bei sicheren Neutrophilen — besonders bei Infektionen [*Graham*[12])] — negative oder ganz schwache Reaktionen, während die Monocyten absolut negativ, wie die Lymphocyten, bleiben. Immer aber zeigen die Monocyten in diesen Fällen eine *andere* Reaktion als die normalen neutrophilen Elemente; weder nehmen sie eine starke Überfärbung an, noch reagieren sie positiv, wenn die Granulocyten schon stark positiv eingestellt sind.

Dem zweiten Punkt haben besonders *Kiyono* und andere japanische Autoren Aufmerksamkeit geschenkt. Da sicher „*monocytoide*" Formen sowohl im lymphatischen wie im myeloischen Zellsystem als funktionelle oder pathologische Zustände vorkommen z. B. monocytoide Leukoblasten bei Infekten und Leukämien im Knochenmark, gelapptkernige Riedertypen im lymphatischen Gewebe, so ist diese Frage außerordentlich schwierig zu beantworten. Ganz unzweifelhaft wird hier mit der Bezeichnung „Monocyt" oft sehr unkritisch vorgegangen wie u. a. die Arbeit von *Ewald*, *Frehse* und *Hennig*[13]) zeigt. Obgleich hier sowohl *Naegeli* wie *V. Schilling* an eingesandten Präparaten die Zellen als Myeloblasten und Promyelocyten bezeichneten und stark positive Oxydasereaktion feststellten, nennen die Autoren diesen Fall unbekümmert eine „Monocytenleukämie"*). Selbstverständlich beziehen sich alle Angaben der Autoren, die sich eingehender mit den Monocyten befaßt haben, auf die *Ehrlich*schen großen Mononucleären und Übergangsformen des Normalblutes, den *Pappenheim*schen „lymphatischen Normalmonocyten", der ganz unzweifelhaft die bei Malaria, manchen Endokarditisfällen, Tuberkulosen, Anginen und anderen Reizzuständen des Monocytensystems die allein reagierende Zelle ist. Daß man diese Zellen gelegentlich mit einzelnen abnormen Blutzellen verwechseln kann, und daß „Myeloblastenleukämien" monocytoid aussehen können,

*) Kurz darauf veröffentlicht aber *Ewald* allein eine angeblich wirkliche Monocytenleukämie als „leukämische Reticulo-Endotheliose" und verkündet die trialistische Stellung dieser Form! (Dtsch. Arch. f. klin. Med. **142**, 222. 1923.)

stört die Erkennung, aber unserer Anischt [1]) [2]) nach nicht die selbständige Bedeutung des Monocytensystems.

Wir werden vielleicht an anderer Stelle auf diese „monocytoiden" Zellformen einzugehen haben. Gegenstand der mitzuteilenden Untersuchung war vor allen Dingen der dritte Punkt: *die Frage einer etwaigen biologischen Umänderung des an sich oxydasenegativen bzw. schwach positiven Monocyten unter pathologischen bzw. experimentellen Zuständen.*

Bereits *Schlenner*[3]) hatte sich im Verlauf unserer Monocytenuntersuchungen mit der Frage der Oxydasereaktion des vermutlichen Stammgewebes der Monocyten — des reticulo-endothelialen Zellapparates — *Aschoff-Kiyono*[5]), *V. Schilling*[2]) — speziell beschäftigt. Er war zu einer Bestätigung der als *negativ* angegebenen Reaktion der Endothelien, der Sternzellen, Milzpulpazellen und Wanderzellen gekommen. In der Tat ist es sehr auffallend, daß *Naegeli* den absoluten Widerspruch der Behauptung einer ganz positiven Reaktion der Monocyten und des ganz negativen Verhaltens eines normalen Milzschnittes nicht bemerkt. In normalen und vielen pathologischen Milzen reagieren ohne weiteres, Zelle auf Zelle nachweisbar, die sporadisch eingestreuten Granulocyten (Neutro- und Eosinophile) prachtvoll positiv, während die große Masse der Zellen klar negativ bleibt; und auch nach *Naegeli*, *Türk* und anderen *besteht ein großer Teil der normalen und pathologischen Milz aus Monocyten*, die die Hauptmenge der Pulpaelemente darstellen und besonders bei phagocytären Zuständen sich außerordentlich vermehren. In bezug auf das Knochenmark gibt *Naegeli* den *Ehrlich*schen Satz wieder, „daß sie in der Fülle der Zellen wenig hervortreten". Dieser Satz ist wohl eigentlich eine vorsichtige Wendung dafür, daß man sie im normalen Knochenmark überraschenderweise nicht finden konnte, trotzdem sie doch einen erheblichen Teil der leukocytären Stammelemente bilden müßten, wenn sie nach der *Ehrlich-Naegeli*schen Definition wirklich aus dem Knochenmark stammten. Mit der Oxydasereaktion — Methode *Schilling-Schlenner* — am unfixierten Tupfpräparat mit Gegenfärbung kann man unschwer feststellen, daß *sämtliche* myeloischen Knochenmarkselemente außer Riesenzellen und den spärlichen Reticulo-Endothelien *auf das stärkste und gleichmäßigste positiv reagieren*, und daß keinerlei Zellen vom Typus der echten Monocyten zu sehen sind. Selbst die monocytoiden Leukoblasten bzw. Promyelocyten des pathologischen Markes unterscheiden sich hierin in keiner Weise von den Myeloblasten und Myelocyten. Erst ganz weitgehende leukämische oder toxische Entdifferenzierungen oder metaplastische Zustände zeigen im Knochenmark fehlende Oxydasereaktion, dann aber Elemente, die man überhaupt mit den Monocyten des peripheren Blutes nicht verwechseln könnte.

Wir müßten also gerade den Monocyten die merkwürdige Eigenschaft zuschreiben, daß sie stark oxydasepositiv im Knochenmark entstehen, im peripheren Blut und in der Milz aber ihre Reaktion fast ganz verloren haben! Mit einem Wort, das Verhalten der Oxydasereaktion in den Monocyten spricht *so entschieden gegen eine myeloische Abstammung* dieser Zellart, die *Naegeli* etwas gewaltsam aufrecht zu erhalten versucht, daß *Alder*[14]), *Frehse*[15]), *Hopmann*[16]) u. a. die Frage der Oxydasereaktion bei der Erörterung der Abstammung der Monocyten fortgelassen haben, da ihre myeloische Einordnung der Monocyten sonst ins Wanken geraten wäre. *Mit dieser entschiedenen Feststellung für normales Verhalten oder für einfache Reizzustände des Monocytensystems wollen wir aber die Möglichkeit eines anderen Verhaltens in besonderen pathologischen Umständen zunächst keineswegs ablehnen.*

Von besonderem Interesse sind hier die Arbeiten von *Herzog*[17]) u. a., die sich seit langem bemühen, bei infektiösen Prozessen die Entstehung von echten Granulocyten aus Adventiazellen *Marchands*, d. h. also auch aus besonderen histiocytären Elementen nachzuweisen. Während wir im klinischen Sinne den Dualismus bzw. Trialismus für die gegebene Grundlage der hämatologischen Verwertung von klinischen Blutbefunden halten, weil ganz unzweifelhaft nach allen bisher vorliegenden Ergebnissen eine unmittelbare Umwandlung myeloisch-granulocytärer Elemente in lymphocytäre und monocytäre oder umgekehrt heutzutage nicht mehr angenommen werden kann, blieb doch immer noch die gemäßigte unitarische Vorstellung möglich, daß innerhalb gewisser Zeiträume unter besonderen Anforderungen die naheverwandten Blutzellsysteme oder gar Bindegewebe sich in einem oder anderem Sinne umdifferenzieren könnten. *Den Übergang würden dann Zellen zu bilden haben, die in irgendeiner Weise in ihrem vorher indifferentem Protoplasma die Anzeichen von echter Körnchenbildung oder funktionell von echter Oxydase aufweisen würden.* Es ist nun ganz augenscheinlich, daß gerade das Verhalten der Monocyten mit der negativen Reaktion seiner Vorstufen und dem fast negativen Verhalten der im Blut kreisenden Formen der unitarischen Vorstellung einer sich umwandelnden lymphatischen Zelle entsprechen würde. Aber der Monocyt zeigt *in allen seinen übrigen Kriterien*, sowohl in der mittelstark ausgeprägten Kernstruktur, als auch in der plumpen, geringeren Kernlappung, der besonders feinen, staubartigen Körnchenbildung, der mittelstarken Basophilie eine so ausgeprägte Mittelstellung, daß auch die fehlende bis schwach angedeutete Oxydasereaktion sich ausgezeichnet mit seinem histologischen Charakter verträgt. Wenn der Monocyt, wie der Trialismus annimmt, ein eigenes Zellsystem bildet, dann ist in der Art der Oxydasereaktion *nicht ein Übergang* zwischen Lymphocyten und Granulocyten, *sondern ein ihm speziell eigenes Verhalten der Oxydasereaktion* zu sehen.

Allerdings würden seine morphologischen Eigenschaften diesen zwittrigen Monocyten ganz besonders befähigen, bei pathologischer Inanspruchnahme in die eine oder andere Zellart sich umzudifferenzieren, da für ihn der Weg dazu nach beiden Seiten der kürzeste ist. Es wäre also Aufgabe der Unitarier der *Herzog*schen Richtung, gerade diese Monocyten als eine Zwischenstufe zwischen Adventitiazellen und echten neu entstehenden Granulocyten zu zeigen, wie es *Pappenheim* in zahlreichen Variationen vergeblich versucht hat. Andererseits bietet aber das Vorhandensein eines selbständigen Monocytensystems die große Gefahr für die histologische Deutung, daß hier Bindeglieder angenommen werden, *wo in Wirklichkeit eine Parallelreaktion eines selbständigen Systems besteht.* Um ein Beispiel zu gebrauchen: man könnte bei oberflächlicher Betrachtung in dem Menschenaffen den Beweis erblicken, daß gewöhnliche Affen sich unter gewissen Umständen direkt in Menschen umwandeln könnten, während in Wahrheit nur auf Grund phylogenetischer Verwandtschaft fälschlich eine Umwandlungsmöglichkeit angenommen worden wäre.

Solche *Zustände der funktionellen Angleichung von Blutzellen* ohne wirklichen Übergang sind bekannt. Z. B. kann man bei starken Wurmeosinophilien sowohl eine stärkere eosinophile Färbbarkeit der neutrophilen Granula beobachten, als auch können die Eosinophilen in diesen Fällen die sonst streng gemiedene Funktion der Bakteriophagie für die ausfallenden Neutrophilen übernehmen. Wahrscheinlich regt im ersten Falle der starke eosinophile Reiz, im zweiten Fall das dringende Erfordernis einer Abwehrfunktion die sonst nicht ausgenutzten ähnlichen Fähigkeiten der nahe verwandten Zellarten an.

Von diesem Gesichtspunkte aus haben wir das Verhalten der Monocyten in Exsudaten, die wir in verschiedenster Versuchsanordnung bei Tieren im Peritoneum erzeugten, studiert und mit dem Verhalten von Monocyten in allerlei klinischen Fällen, sowohl im Blut als auch in pathologischen Exsudaten verglichen.

Die genauen Protokolle dieser Versuche sind von einem von uns (*Bansi*[18]) in einer Dissertation ausführlich wiedergegeben. Wir können uns daher hier darauf beschränken, die Ergebnisse kurz zu wiederholen.

Die Möglichkeit, die Exsudatmonocyten für diese Studien heranzuziehen, wird durch die fast übereinstimmende Ansicht der Hämatologen wie Histologen gegeben, daß die Exsudatmonocyten sowohl morphologisch als funktionell ganz außerordentlich nahe verwandt den echten Blutmonocyten sind. (*Weidenreich*, *Schilling*, *Schott*, *Marchand*, *Pappenheim*, *Szecsi*, *Ewald* u. a.) Es ist zwar erwiesen, daß sie lokal im Exsudat durch Mitose gebildet werden, daß beim Meerschweinchen in ihnen die Kurloffkörper fehlen, die in den Blutmonocyten und Splenocyten teilweise vorhanden sind, daß sie Carmin im

Vitalinjektionsversuch speichern, während im peripheren Blut die Monocyten keine Carminkörnchen zeigen, aber dies sind alles schließlich keine durchschlagenden Gegenbeweise, da sie *lediglich funktioneller Natur* sind. Es ist höchstwahrscheinlich, daß Blutmonocyten in dem Augenblick der Ausübung derartiger Funktionen auch aufhören, im Blute zu kreisen, da sie in den inneren Organen festgehalten werden (kolloidale Oberflächenveränderung ?); vielleicht auch, daß sie erst auswandernd außerhalb der Blutbahn ihre eigentliche Funktion der Makrophagocytose, der Aufnahme und Verdauung grober Zellbestandteile (*Metschnikoff*) voll gerecht werden. Dennoch sind sowohl von *Aschoff* die mit Carmin beladenen Blutmonocyten in den inneren großen Körpervenen und der Lunge, als auch von *Schilling* die Makrophagen ausnahmsweise in der Peripherie und von vielen Autoren die Mitosen der Monocyten im Blut kreisend beschrieben worden.

In der ersten Versuchsreihe beabsichtigten wir durch schwache Reize (Injektion von Carminum rubrum und Lithioncarmin, Bouillon und Fett) im Peritoneum zu *einer mäßigen mehr physiologischen Abwehrreaktion* anzuregen. In der Tat beobachteten wir bereits nach einer halben Stunde den Anstieg der Neutrophilen und sehr bald traten auch die *typischen* Exsudatmonocyten auf, die anfangs eine lebhafte Phagocytose ausübten. Auf die Morphologie dieser Zellen näher einzugehen, ist nicht unsere Absicht, doch handelte es sich vorwiegend um typische „Histiocyten", Zellen, die den Monocyten des Blutes äußerst ähnlich sind. Was ihr Verhalten der Oxydasereaktion gegenüber anbetrifft, so waren sie *vorwiegend ganz oxydasefrei.* Hin und wieder taucht in großen Mononucleären in der Kernbuchtung Oxydasekörnelung auf, die dicht beisammenliegend, ihrer Kleinheit wegen nicht als gefressener Leukocyt imponiert. Phagocytierte Neutrophile heben sich stark positiv im negativen Monocyten prächtig ab. Ab und zu beobachtete man in lange gefärbten Präparaten, in denen man um die stark positiven Polymorphkernigen blaue Höfe ausgeschwemmter Indophenolblaukörnchen sah, eine diffuse Bestäubung der Monocyten. Wir konnten verfolgen, wie sich bei längerer Einwirkung der Reagenzien blaue Körnchen von den Segmentkernigen loslösten oder in deren unmittelbarer Nähe bildeten und frei herumschwimmend sich schließlich auf Monocyten niederschlugen. Auch sah man, daß die in der Nähe stark positiver Zellen liegenden Monocyten am meisten an der der positiven Zelle zugewandten Seite mit blauen Körnchen bestäubt waren. *Wir vermuten, daß diese „Bestäubung" keine echte Oxydasereaktion, sondern ein Niederschlag des durch die Neutrophilen gebildeten Farbstoffs ist.* Wir befinden uns hiernach in voller Übereinstimmung mit *Pappenheim* und *Fukushi, Kiyono, Dieckmann*[19]) u. a. *Kiyono* schreibt auf S. 53 seiner Monographie „Die vitale Carminspeicherung": „Ich habe an vielen Gewebs-

schnitten die Oxydasereaktion angestellt. Überall waren die Mutterzellen der Bluthistiocyten negativ, ebenso die histiocytären Makrophagen oder Entzündungszellen. Natürlich habe ich in diesen histiocytären Elementen bisweilen große rundliche blaue Granula gesehen. Es wird sich wohl nicht um echte Oxydasereaktion handeln, sondern um Zelleinschlüsse. Ob sich jedoch alle ungranulierten lymphoiden Blutzellen mit eingebuchtetem Kern der Oxydasereaktion gegenüber negativ verhalten, kann ich nicht näher entscheiden.“

Einigen unserer Versuche wurden Fettinjektionen zugrunde gelegt, um die *Bergel*schen Ergebnisse nachzuprüfen. *Bergel*[20]) behauptet, nach Injektion von Fett ein vorwiegend lymphocytenhaltiges Exsudat erhalten zu haben. Wir können diesen Befund nicht bestätigen, sondern fanden genau wie bei den Karminversuchen ein in der Hauptsache aus Monocyten bestehendes Exsudat, in dem die Monocyten reichlich Fett phagocytiert hatten. *Bergel* bildet zum Beweis seiner Behauptung in seiner Monographie Mikrophotogramme ab, die nach unserer Ansicht typische Exsudatmonocyten darstellen, die ja von *Bergel* allerdings zu den Lymphocyten gerechnet werden. Das Fett färbte sich bei der Indophenolblausynthese rotlila, was auch *Pappenheim* berichtet, und ist sehr deutlich gegen Oxydasegranula abzutrennen. Die Eigenschaft starker Makrophagocytose ist ein biologisches Merkmal der Monocyten.

Da uns aufgefallen war, daß vor allem in den Ausstrichen, in denen sehr viele Neutrophile vorhanden waren, sich zahlreiche oxydasepositive Monocyten befanden, *suchten wir in der zweiten Versuchsreihe die neutrophile Reizwirkung* zu steigern. Wir wählten anfangs die für das Meerschweinchen sehr wenig pathogenen Staphylokokken, um schließlich zu grünen Streptokokken überzugehen. Mit steigernder Virulenz und Dosis beobachteten wir ein Zunehmen der Zellen, vor allem der aus den Gefäßen auswandernden Segmentkernigen. Wie bei jeder Entzündung zerfallen die Polynucleären sehr schnell, während an ihre Stelle die Makrophagen treten, die das Kampffeld aufzuräumen beginnen. *Auch hier war die Mehrzahl der Exsudatmonocyten oxydasefrei. Wir bemerkten aber, in dem Stadium der Exsudatversuche, in dem die polymorphkernigen Leukocyten zerfallen, ein gehäuftes Auftreten von Monocyten, die in der Kernbuchtung eine dichte Scheibe Oxydasekörnchen aufwiesen.* Diese Zellen verschwanden schnell, wenn das Exsudat rein monocytoiden Charakter angenommen hatte. Die Reaktion unterschied sich prinzipiell von einer diffusen Bestäubung. Auch konnte es sich nicht um phagocytierte Segmentkernige handeln. Die Reaktion trat auch in nur schwach oxydase-gefärbten Präparaten auf. Wir möchten daher diese Form der Oxydase, die auch von *Schlenner* beobachtet worden ist, prinzipiell von der diffusen „Bestäubung“ trennen, da man ihr Auftreten konstant in dem Stadium des Zerfalls

der Polynukleären beobachtete, in dem die Histiocyten am lebhaftesten phagocytieren. Die Annahme liegt nahe, daß die Monocyten die Oxydase der zerfallenden Segmentkernigen, die, wasserlöslich [*Gräff*[21])], in der Exsudatflüssigkeit frei schwimmt, resorbieren. Die Bestätigung dieser Ansicht könnte ein Versuch *Busses*[22]) geben, der Gewebskulturen mit Wanderzellen künstliche Peroxydase zusetzte und danach oxydasepositive Zellen fand. Zwar hatte *Busse* diesen Versuch vorgenommen, um in Gewebskulturen den histiogenen Ursprung granulocytärer Elemente zu beweisen. Unseres Erachtens ist es ihm aber dadurch nur gelungen, Abkömmlinge des Reticuloendothels zur Aufnahme von Oxydase zu bringen, und auch die Zellen, die er im *Virchow*schen Archiv abgebildet hat, erscheinen uns als typische Histiocyten. Die andere Lösung, daß es sich bei den positiveren Zellen um eigene Reizentwicklung von Oxydase handelt, bleibt möglich, *doch sehen wir jedenfalls keine Weiterentwicklung* zu stark positivem, den Neutrophilen gleichzusetzenden Elementen.

Wir haben in unseren Exsudatversuchen auch nach den von *Herzog* beschriebenen *Übergängen von histiogenen Entzündungzellen zu Spezialgranulocyten* gefahndet und haben seine Befunde nicht bestätigen können. Wohl haben zahlreiche Monocyten wurstförmig gebogene und plump gelappte Kerne, aber eine neutrophile Granulation haben wir nie beobachtet. *Herzog* sah in seinen Präparaten fein oxydasehaltige Zellen und hielt sie für echte Übergänge. Nach unserer Ansicht besteht ein gewisser Widerspruch darin, wenn *Herzog* in einem Stadium der Entzündung nach Entwicklungsstufen von Monocyten zu Granulocyten sucht, in dem, wie von zahlreichen Autoren angegeben wird, gerade die Segmentkernigen vom Entzündungsfelde verschwinden. Man sieht selten jugendliche myeloische Zellen, nie Myelocyten, vielmehr fast nur alte stark segmentierte Granulocyten. *Herzog* wird die auch von uns beobachteten schwach oxydasepositiven Exsudatmonocyten, die sehr häufig eingebuchtete Kerne besitzen, für Übergänge zu Polymorphkernigen angesprochen haben.

Unsere Untersuchungen zusammenfassend, kommen wir zu dem Ergebnis:

1. daß auch die Exsudatmonocyten, sichere nahe Verwandte der Blutmonocyten, von *oxydasenegativen* Zellen abstammen, und sich im allgemeinen auch höchstens schwach positiv in ihren älteren Formen verhalten;

2. daß unter pathologischen Umständen eine etwas stärkere Oxydasereaktion der Monocyten vor allem dann auftritt, wenn Gelegenheit zur Aufnahme exogener oxydasepositiver Zellbestandteile oder freier Oxydase besteht, bzw. wenn sie mit Granulocyten zusammen angelockt werden;

3. daß wir jedenfalls die *Naegeli*sche Behauptung eines gleichen Verhaltens der Monocyten wie der Neutrophilen bei der Oxydasereaktion und die damit begründete Zuteilung zum myeloischen System entschieden ablehnen müssen.

Nach Abschluß dieser Arbeit kam uns eine Studie *Fiessingers* und *Mathieus*[23]) in die Hand, die ebenfalls die Monocyten im Prinzip für oxydasenegativ halten und die Diffusion blauer Körnchen in die Nachbarschaft beobachteten. *Fiessinger* und *Mathieu* heben hervor, daß die Oxydasegranulationen der Mononucleären *akzidenteller* Natur sind.

## Literatur.

1) *Reschad* u. *Schilling, V.*, Monocytenleukämie. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 36. — 2) *Schilling, V.*, Makrophagen bei Endocarditis ulcerosa. Zeitschr. f. klin. Med. **88**, Nr. 5/6. — 3) *Schlenner*, Oxydasereaktion an Monocyten. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 1. — 4) *Naegeli*, Lehrbuch, 4. Aufl. 1923. — 5) *Aschoff* und *Kiyono*, Fol. haemat. **15** (Arch.), S. 383. — 6) *Kiyono*, Carminspeicherung. Jena 1914. — 7) *Wollenberg*, Zeitschr. f. klin. Med. **95**, 4/5. — 8) *Pappenheim* und *Fukushi*, Exsudatstudien und peritoneale Entzündungszellen. Fol. haemat. **7** (Arch.), S. 257. — 9) *Pappenheim* und *Nakano*, Vitalfärbung, Oxydasereaktion. Fol. haemat. **14** (Arch.), S. 260. — 10) *Rosenthal*, zitiert nach Baader. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **140**, Nr. 3/4. — 11) *Baader*, Monocytenangina. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **140**, Nr. 3/4. — 12) *Graham*, The journ. of med. research. 1916, S. 231. — 13) *Ewald*, *Frehse* und *Hennig*, Akute Monocyten- und Stammzelleukämien. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **138**, Nr. 5/6. — 14) *Alder*, Fol. haemat. **18** (Arch.), S. 45. — 15) *Frehse*, Fol. haemat. **18** (Arch.), S. 1. — 16) *Hopmann*, Akute infektiöse Stammzellenvermehrung. Dtsch. Arch. f. klin. **142**, 1/2. — 17) *Herzog*, Gefäßwandzelle in der Pathologie. Klin. Wochenschr. 1923, 16/17. — 18) *Bansi*, Oxydasereaktion an Exsudatmonocyten. Inaug.-Diss. Berlin 1923. — 19) *Dieckmann*, Extramedulläre Blutbildung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**. — 20) *Bergel*, Lymphocytose. Berlin 1921. — 21) *Gräff*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **27**, 313. — 22) *Busse*, Rundzellen, Oxydase-Reaktion bei Gewebskulturen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 239. — 23) *Fiessinger* und *Mathieu*, La Réaction des Oxydases des Leukocytes de l'homme. Journ. de physiol. et patholog. générale. **20**, 1. 1922.

(Aus der Medizinischen Klinik Augustahospital der Universität Köln.)

# Zur Symptomatologie des Tabakabusus.

Von
**Prof. F. Külbs.**

Die Symptomatologie des Tabakabusus ergibt ein ungemein vielseitiges klinisches Bild, so vielseitig, daß es begreiflich ist, wenn in der Praxis die Diagnose oft Schwierigkeiten macht und so vielseitig, daß es berechtigt ist auch heute die Frage nochmals aufzurollen. Die diagnostischen Schwierigkeiten liegen sicher zum Teil darin, daß der Symptomenkomplex sich häufig an bekannte Krankheitsbilder anlehnt, dann darin, daß im Vordergrunde Lokalsymptome verschiedener Art oder auch ausschließlich Allgemeinsymptome stehen.

Die akut in Erscheinung tretende Nikotinvergiftung charakterisiert sich gewöhnlich folgendermaßen: Kopfschmerz, Schwindel, Erbrechen, Appetitlosigkeit, nervöse Allgemeinerscheinungen. Daneben findet man mitunter respiratorische Arhythmie, Extrasystolen, Bradykardie, Stomatitis, Pharyngitis, Dermographismus, Lidflattern, hochgradige Obstipation. Zu den objektiven Symptomen gehört aber auch außerordentlich häufig ein asthenischer Habitus.

T. L. Am 31. I. 1922 eingeliefert, klagt über Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, starke Abmagerung und Schweißausbruch. Früher gesund. Raucht seit 1 Jahre 15—25 Zigaretten täglich. Objektiv findet sich bei dem 19jährigen außerordentlich blassen Mädchen asthenischer Habitus Hämoglobin 90%, Puls um 50, keine Temperatur. Blutdruck 110 mm Quecksilber. Innere Organe ohne lokale Symptone. Reduziertes Körpergewicht (1,64 m; 50 kg) starker Schweißausbruch am Gesicht, Händen und Füßen. Die Pat. kann nach 6 Tagen mit 5 Pfund Gewichtszunahme beschwerdefrei und arbeitsfähig entlassen werden.

Die im Vordergrunde stehende oft große Abmagerung läßt nicht selten, zumal, wenn sie sich mit Magenbeschwerden verschiedener Art kombiniert und wenn es sich um Patienten im mittleren oder höheren Lebensalter handelt, den Verdacht eines Ca. aufkommen.

Die Beschwerden von seiten des Magendarmkanales sind oft so vage und so vielseitig, daß man von vornherein eine lokale Erkrankung ausschließen kann. Bisweilen aber handelt es sich um subjektive Symptome, die absolut zu identifizieren sind mit denen des Ulcus ventriculi. Während ein Teil der Patienten angab, daß die heftigen Schmerzen,

besonders nach fleischfreier Kost aufgetreten seien, sagte ein anderer Teil aus, daß die Schmerzattacken hauptsächlich nachmittags zwischen 5 und 7 Uhr und nachts zwischen 12 und 2 Uhr sich einstellten, durch Einnahme von Speise besser würden, daß die Lokalisation entweder die Magengegend, „Schmerzen von Epigastrium zum Rücken ziehend", oder das Epigastrium und Mesogastrium insgesamt sei. Häufig kombinierten sich diese Beschwerden mit ausgesprochener Obstipation, bisweilen aber wechselten Obstipation und Durchfälle in der Weise, wie bei der Colitis.

C. H. 45jähriger, kräftiger Mann, starker Raucher (8—10 Zigarren täglich), bekommt seit ungefähr 10 Jahren periodisch heftige Schmerzen im Leib, vorwiegend lokalisiert in der Magengegend. Es besteht schon seit längerer Zeit eine hochgradige Verstopfung, die Schmerzattacken sind häufig, aber nicht immer mit Durchfällen verbunden. In mehreren Großstädten Deutschlands längere Zeit unter der Diagnose Ulcus mit wechselndem Erfolg behandelt. Der objektive Befund ergibt: Herz und Lungen o. B. Blutdruck 150 Hg. Abdomen nirgends druckempfindlich. Rektoskopisch ausgesprochene Colitis. Nach Aussetzen des Rauchens und unter einer ausschließlich die Colitis betreffende Therapie beschwerdefrei.

Daß diese periodischen Schmerzattacken ihrer Lokalisation nach an eine Cholelithiasis erinnern konnten, lag sehr nahe. In einigen Fällen bei Männern in dem 40. oder 50. Jahre war offenbar diese Diagnose Cholelithiasis deshalb schon gestellt worden, weil zugleich eine deutlich vergrößerte Leber vorhanden war. Ob diese tastbare und zugleich druckempfindliche Leber mit dem Tabakabusus zusammengebracht werden konnte, wagte ich nicht zu entscheiden, weil die Zahl dieser Fälle relativ gering war. Die Möglichkeit oder Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhanges habe ich aber deshalb erwogen, weil die Druckempfindlichkeit und die Schwellung verschwand nach Aussetzen des Tabakmißbrauches.

Objektiv waren die Säurewerte des Magens ungefähr in der Hälfte der Fälle normal, bei den übrigen 50% bei $^1/_3$ erhöht, bei $^2/_3$ unternormal. Nur 2mal konnte ich rektoskopisch eine stark gerötete Schleimhaut feststellen, die die anatomische Diagnose Colitis sicherte. Im Röntgenbilde entleerte sich der Magen in der Regel innerhalb der normalen Zeit, nur in wenigen Fällen war die Peristaltik erheblich vermehrt und die Entleerungszeit entsprechend verkürzt. Nur 3mal sah ich einen 5 bis 6 Stundenrest, eine Atonie des Magens.

Daß der Tabak auf die Kreislauforgane besonders einwirken, Herz- und Gefäßsymptome verschiedener Art hervorrufen kann, ist schon lange bekannt und seit *Charcot* und *Erb* immer wieder betont worden. Ist der Raucher jung, d. h. zwischen 20 und 40 Jahren, so sind heute es zumeist die Symptome einer Neurosis cordis, sowie das Gefühl des Herzklopfens, besonders in der Nacht, objektiv Extrasystolen, respi-

ratorische Arhythmie oder Dauerbradykardie. Jenseits der 50er Jahre meldet sich die Angina pectoris, subjektiv entweder das charakteristische Bild der anfallsweise auftretenden heftigen Schmerzen in der Herzgegend, ausstrahlend in Schulter, Arme, Unterkiefer oder die mehr kontinuierlichen wellenförmig zu- und abnehmenden Schmerzen über der Aorta, „Aortalgien“; objektiv in der anfallsfreien Zeit häufig eine Bradykardie, seltener eine Tachykardie, bei normalem oder leicht erhöhtem Blutdruck; im Anfall der Puls an Frequenz unverändert oder wesentlich beschleunigt, der Blutdruck nicht erhöht, oder erhöht auf Werte von 180 bis 200 mm Hg, gelegentlich auch einmal der Blutdruck im Anfall herabgesetzt. In ungefähr $^3/_4$ dieser Fälle waren die Herzmaße im Orthodiagramm normal, dagegen die Aorta fast immer verbreitert, in den übrigen Fällen sowohl Herz wie Aorta über mittelgroß, Auch bei jüngeren Leuten d. h. bei 30jährigen sah ich mehrere Male eine Angina pectoris, mit heftigen, langdauernden Schmerzattacken. Einer besonderen Erwähnung bedürfen die Fälle, die als essentielle Hypertonien Blutdruckwerte von über 170 mm Hg aufwiesen, die ungefähr zu $^1/_3$ einen erhöhten Transversaldurchmesser des Herzens hatten und die zum Teil eine stärkere Rigidität der Gefäße aufwiesen. Bei mehreren dieser Patienten kombinierte sich Tabak mit Alkohol oder Lues; aber offenbar spielte in der Anamnese der übermäßige Tabakabusus die Hauptrolle und es schien mir erlaubt zu sein, diesen eine besondere Bedeutung bei der Entwicklung des Symptomenkomplexes zuzusprechen.

L. G. 34jähriger Mann klagt seit 1 Jahre über starke Schmerzen in der Herzgegend, besonders bei psychischen Erregungen, verbunden mit Atemnot und Angstgefühl; die Schmerzen treten anfallsweise auf, strahlen aus in das linke Schulterblatt und in den linken Arm, können auch beim Gehen ausgelöst werden und sind oft so stark, daß er nicht weiter gehen kann und längere Zeit stehen bleiben muß. Raucht 50 und mehr Zigaretten täglich. Objektiv: Puls um 60, Blutdruck 120 mm Hg. Im Röntgenbild normale Silhouette von Herz und Aorta. Unter Rauchverbot nach 14tägiger Behandlung beschwerdefrei.

Gegenüber dieser Gruppe, die insgesamt 133 Fälle umfaßte (Neurosis cordis 46, Angina pectoris (24), Hypertonie (43), hochgradige periphere Arteriosklerose (7) spielte die Zahl derer, bei denen das intermittierende Hinken in klassischer Weise vorhanden war, eine geringe Rolle (13 Fälle). Es waren Männer zwischen dem 52. und 66. Lebensjahre. Die Symptome unterschieden sich nicht von dem von *Erb* skizzierten Krankheitsbild. Trotz ausgesprochener lokaler Schmerzen war auch im Anfall der Puls an der Dorsalis pedis in 4 Fällen fühlbar. Diese besonders bei Bewegung auftretenden Schmerzen kombinierten sich mit hartnäckigen Neuralgien im Ischiadicus — oder Cruralisgebiet. Die Blutdruckwerte lagen meistens um 160 bis 170 mm Hg. Der Transversaldurchmesser des Herzens war

als mittelgroß zu bezeichnen, der Aortenschatten mäßig verbreitert. Charakteristisch war die Empfindlichkeit dieser Patienten gegen lokale Wärme; diese Überempfindlichkeit drückte sich in 3 Fällen auch dadurch aus, daß die Patienten das erkrankte Bein des nachts aus dem Bett hängen ließen, um stärkere Schmerzen zu vermeiden.

Dreimal sah ich bei Männern, die 32, 40 und 45 Jahre waren, sicherlich durch übermäßigen Tabakgenuß bedingt, eine Gangrän in einem Fuß sich entwickeln; alle drei waren russische Juden. Möglicherweise spielt hier die besondere Empfindlichkeit der Rasse gegen Tabak eine Rolle.

Die Zahl derjenigen Männer, die eine ausgesprochene Rigidität des peripheren Gefäßsystems mit den klinischen Symptomen einer allgemeinen Arteriosklerose oder ohne diese haben ist in unserem Krankenhausmaterial relativ groß. Aber unter diesen spielten die Fälle, bei denen man nach der Anamnese berechtigt wäre, den Tabakabusus als besonders wichtig für die Entwicklung der Arteriosklerose anzuschuldigen, eine geringe Rolle. Auch wenn ich diejenigen Fälle herausschäle, bei denen eine Apoplexie oder Hemiplegie im Vordergrunde stand, dann schien auch hier die Zahl der übermäßigen Raucher prozentual gering zu sein. Trotzdem will ich, wie weiter unten ausgeführt, die Bedeutung des Tabakabusus für die Entwicklung organischer Veränderungen im Gefäßsystem nicht unterschätzen.

Symptome von seiten des Respirationstraktus waren immer harmlos (ca. 40 Fälle). Es handelte sich um leichtere Katarrhe der oberen Luftwege, die nur ausnahmsweise sich mit chronischen hartnäckigen Bronchitiden vergesellschafteten. 3 mal sah ich so heftige Schmerzen in der unteren Hälfte des Schulterblattes einseitig, daß es nahe lag, eine Pleuritis sicca anzunehmen, aber in diesen Fällen verlor sich der Schmerz nach 1 bis 2 Tagen unter Rauchverbot ohne besondere Behandlung und die Lokalsymptome sowohl, wie der fieberfreie Verlauf machten eine Neuralgie wahrscheinlich. Neuralgien im Bereiche des Kopfes, der der Trigeminusneuralgie ähnelnd, im Bereiche des Unterkiefers mit heftigen Schmerzen in den Zähnen und vergeblichen Versuchen des Zahnarztes einen Lokalbefund am Zahn festzustellen, doppelseitige oder einseitige Neuralgien im Bereiche der Rückenmuskulatur, dem klinischen Bild des Lumbago ähnelnd, Symptome einer Ischias, einseitig und auch doppelseitig mit außerordentlich hartnäckigen Schmerzen und Schmerzen im Bereiche der Lendenmuskulatur und des Magendarmkanales, die in Verbindung mit Erbrechen, herabgesetzten, oder aufgehobenem Patellarreflexe an tabische Krisen erinnerten, konnten, wie auch der Verlauf zeigte, auf Tabakabusus zurückgeführt werden. Hier waren es aber, wie bei den nervösen Allgemeinerscheinungen, die Zigaretten, weniger die Zigarren und der Tabak. Hier waren Frauen relativ häufig vertreten. Bei Frauen, die an Migräne litten,

schienen sich durch stärkeres Rauchen die Schmerzattacken zu verschlimmern und zu verlängern. In einem Fall wurde bei einem 16jährigen Mädchen offenbar durch starkes Zigarettenrauchen ein migräneartiger Kopfschmerz ausgelöst, der in Anfällen auftrat, 2 Jahre bestand und prompt verschwand als die Patientin aufhörte zu rauchen. Besonders interessant waren 2 Fälle, in denen in dem einen Fall ein lokales angioneurotisches Ödem des Gesichts, in dem andern Falle eine sehr starke Urticaria durch den Genuß von Zigaretten ausgelöst wurden und sich auslösen ließen. Daran zu zweifeln, daß ausschließlich der Tabak diese Hautaffektion hervorrief war nicht möglich, weil es in beiden Fällen gelang, den ganzen Symptomenkomplex durch das Rauchen einiger, allerdings englischer Zigaretten wieder auszulösen.

S. S. 18jähriger Arbeiter, früher gesund, bekam am 27. V. 1921 einen diffusen heftig brennenden, nesselartigen Ausschlag über den ganzen Körper. Am 30. V. ist der Ausschlag, der sich als eine Urticaria dokumentierte noch deutlich sichtbar, aber offenbar im Abblassen. Am 31. war der Ausschlag verschwunden. Am 1. VI. ließ sich nach dem Rauchen von englischen Zigaretten eine allgemeine Urticaria mit einem ausgesprochenen Ödem der Oberlippe und der Augenlider auslösen. Am nächsten Tag war der Ausschlag verschwunden. Der Pat. wurde dann mit Rauchverbot entlassen.

Nur 3mal sah ich Amblyopien, enge Pupillen als Nebenbefund.

Die Prognose war in der Regel eine gute. Daß es bei den Hypertonien und bei der Angina pectoris älterer Leute nur zu einer Verminderung der subjektiven Beschwerden, zu einer geringen objektiven Besserung kam, war in Anbetracht des Lebensalters und der erfahrungsgemäß parallel einhergehenden anatomischen Veränderungen verständlich.

Die Therapie bestand in erster Linie im Tabakverbot, auch die stärksten Raucher sahen ein, daß eine vollständige Enthaltsamkeit besser sei als eine Verminderung des bisherigen Konsums.

Bei den Hypertonien waren Aderlässe und Kalium nitr. oder Kalium nitr. mit Natr. nitrosum anscheinend gut wirksam. Mit diesen Medikamenten erzielte ich, auch beim intermittierenden Hinken genügend gute Erfolge. Die subcutane Anwendung von Natr. nitrosum wie sie *Schlesinger* empfohlen, habe ich gelegentlich versucht, aber mich nicht von einer außergewöhnlichen Wirksamkeit überzeugt. Bei der Angina pectoris schien mir das Wichtigste, eine gelegentliche Entnahme mäßiger Mengen von Blut zu sein. Die von *Pal* empfohlene Injektion von Papaverin sah ich nicht immer von Erfolg begleitet. Bei den Erkrankungen des Magendarmkanals war nur bisweilen, insbesondere bei den Colitiden die Anwendung eines Medikamentes nötig.

Die Frauen und die jüngeren Männer bevorzugten Zigaretten; bei ihnen standen im Vordergrunde die nervösen Allgemeinerscheinungen, starker periodischer Schweißausbruch und die Neuralgien. Hochgradige Gewichtsabnahme vervollständigten dieses Bild. Die Zigarren- und

Pfeifenraucher hatten mehr Symptome von seiten des Gefäßsystems oder des Magens und dieses waren vorwiegend Männer über 40 Jahre. Der Symptomenkomplex wird offenbar am meisten beherrscht durch eine übermäßige Erregbarkeit des zentralen peripheren Nervensystems im allgemeinen Sinne, oder durch lokale unter dem Symptomen einer Neuralgie ablaufenden mehr oder weniger heftigen subjektiven Beschwerden. Die erhöhte Erregbarkeit des Herzens drückt sich bisweilen aus durch eine Präkordialangst, durch eine Angina pectoris, durch einen beschleunigten Puls, oft aber durch eine ausgesprochene Bradykardie. Es scheint so, als wenn das Gift ganz verschieden auf den Vagus wirkt, in dem einen Fall erregend, in dem andern Fall lähmend. Bestimmte Gesetze hierfür konnte ich nach dem klinischen Verlauf nicht feststellen. Die erhöhte Erregbarkeit des Magendarmkanales geht häufig einher mit einer vermehrten Speichelsekretion, mit einer periodisch erhöhten, periodisch verminderten Peristaltik, mit einer verminderten Salzsäuresekretion. Die Frage, ob stärkerer Tabakgenuß die Entwicklung einer Arteriosklerose begünstigt, darf man sicher bejahen (*Schlesinger*, *Nikolai* und *Stähelin*, *Beneke* u. a.), aber aus verständlichen äußeren Gründen ist die Zahl der übermäßigen Raucher relativ gering, wenn auch zuzugeben ist, daß nach dem Kriege der Tabakkonsum ganz erheblich zugenommen hat.

Auf die pharmakologischen Unterlagen dieser klinischen Beobachtungen möchte ich nicht eingehen; diese Frage ist auch heute noch viel zu unsicher (Krehl). Sicherer sind schon die Angaben gebildeter, kritisch veranlagter Raucher, die durchweg sagen: „Ob Zigaretten, Zigarren, Tabak oder Pfeife, die Beschwerden entwickeln sich immer, wenn man zuviel raucht, und dieses Zuviel ist individuell und wechselt mit der Zeit. Frischer Tabak und Importen sind weitaus am gefährlichsten. Auch die große Zigarre ist viel gefährlicher als 2—3 kleine, an Gewicht vielleicht schwerere Zigarren.“ Interessant ist, daß der Locus minoris resistentiae individuell verschieden ist „und bleibt“, d. h., daß der eine nur diese, der andere nur jene Symptome bekommt, daß sich dieser Symptomenkomplex bei wiederholten Attacken in derselben Weise äußert. Interessant ist aber auch, daß bei dem an große Mengen Tabak Gewöhnten sich die Vergiftungserscheinungen auch dann zeigen, wenn die Menge wesentlich reduziert wird, d. h. daß, wenn die Reizschwelle einmal überschritten ist, auch relativ geringe Dosen die Vergiftungserscheinungen auszulösen imstande sind.

---

## Literatur.

*Beneke*, Münch. med. Wochenschr. Nr. 51. — *Nikolai* und *Stähelin*, Zeitschr. f. experim. Therapie u. Pathol. 8. — *Schlesinger*, Med. Klinik 1921, Nr. 50. — *Krehl*, Erkrkg. d. Herzmuskels, II. Aufl. S. 487. — *His*, in Mehring's Handbuch S. 610.

# Gilt das Arndt-Schulzsche Gesetz für Röntgenstrahlen?

Von
**Dr. Karl Frik** und **Dr. Rudolf Krüger.**

Die *Arndt-Schulz*sche Regel: „schwache Reize fachen die Lebenstätigkeit an, mittelstarke fördern sie, starke hemmen sie und stärkste heben sie auf", ist nicht erst, wie *Holzknecht* jüngst äußerte, in der Literatur „zum biologischen Grundgesetz emporzitiert", sondern von *Arndt* selbst schon als solches bezeichnet worden.

Die Allgemeingültigkeit dieses „Gesetzes" ist einwandfrei widerlegt. Unter anderem konnte *Süpfle* (Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 25) nachweisen, daß zwar eine Anzahl von Bakteriengiften in bestimmten, unter der schädigenden Konzentration liegenden Mengen die Bakterienvermehrung in künstlichen Nährböden fördern, daß aber bei anderen von einer solchen fördernden Wirkung nichts festzustellen ist.

Die Gültigkeit des Satzes für das Agens „Röntgenstrahlen" ist lebhaft umstritten.

In einer Reihe röntgenologischer Bücher und Abhandlungen wird er wie ein Axiom behandelt und zahlreiche therapeutische Anwendungen der Röntgenstrahlen werden darauf gegründet. „Reizbestrahlungen" der Niere, der Milz, der innersekretorischen Drüsen, des Knochenmarks usw. werden ausgeführt mit dem Ziel, die Funktion dieser Organe anzuregen oder zu steigern, und vielfach beobachteter und beschriebener Eintritt des gewünschten Effektes wird als ein direkter funktioneller Reiz der Röntgenstrahlen auf das Erfolgsorgan gedeutet. Exzessives Wachstum von Tumoren, das nach Röntgenbestrahlungen beobachtet worden ist, wird als Folge eines direkten formativen Reizes auf Tumorzellen erklärt, die zu kleine Dosen bekommen haben.

Auf der anderen Seite macht sich eine starke Strömung gegen diese Auffassung geltend. In neuerer Zeit wendet sich vor allem die Wiener Schule, an ihrer Spitze *Holzknecht* und *Pordes*, scharf gegen die Existenz jeder direkten Reizwirkung der Röntgenstrahlen. Was von den Verfechtern der Reiztheorie als primärer Reiz gedeutet wird, entsteht nach ihnen erst sekundär auf dem Umweg über eine primäre depressorische Wirkung.

Theorie steht gegen Theorie. Keine von beiden Parteien vermag die Richtigkeit der ihrigen durch exakte Beweise zu belegen.

Die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen über diese Frage sind widersprechend und, soweit sie an Metazoen gewonnen sind, nicht eindeutig. Auch die aus der praktischen Erfahrung der Röntgentherapie gefolgerten Argumente für und wider die Reiztheorie sind alle nicht zwingend; denn alle Funktions- und Wachstumssteigerungen, die an Menschen, Tieren und Pflanzen nach Organ- oder Allgemeinbestrahlungen beobachtet worden sind, lassen sich auch als sekundäre Wirkung erklären (Wegfall von Hemmungen, Wirkung von Zellzerfallsprodukten usw.).

Teilweise konnten dieselben „Reizeffekte" durch Bestrahlungen erzielt werden, die gar nicht das Erfolgsorgan trafen. So tritt Blutgerinnungsbeschleunigung nicht nur nach „Reizbestrahlung" der Milz, sondern auch nach Bestrahlung anderer Körperteile ein, und so sahen wir kürzlich einen Fall von Leukämie bei einem Kind, bei dem nach jeder Bestrahlung eine starke Diurese einsetzte, auch als (bei der Bestrahlung der Thymusdrüse) die Nieren weit ab vom Strahlenkegel lagen und rings um das Bestrahlungsfeld alles gut abgedeckt war[1]).

*Iselin* und *Dieterle* sahen nach Bestrahlung von Gelenken bei Mäusen, Ratten und Hunden ein rasches Körperwachstum eintreten, selbst dann, wenn am Ort der Bestrahlung beträchtliche Verkürzung eintrat.

Es handelt sich nicht um die Frage, ob man durch Röntgenbestrahlungen Wachstums- und Funktionssteigerungen überhaupt hervorrufen kann, sondern darum, ob solche zweifelsfrei beobachteten Bestrahlungsfolgen als direkte Reizwirkung auf das Erfolgsorgan aufzufassen sind oder ob man sie nicht vielmehr als den sichtbaren Ausdruck viel komplizierterer Vorgänge im Organismus ansehen muß.

Die Frage ist nicht nur eine theoretische. Daß die Indikationsstellung für eine Behandlungsmethode und die Art ihrer Anwendung eng mit der Auffassung vom Wesen ihrer Wirkung verknüpft sind, bedarf keiner Erörterung.

Durch Versuche an einem Zellenstaat mit seinen vielfachen Wechselbeziehungen zwischen den verschiedenen Organen kann diese Frage überhaupt nicht geklärt werden, weil man niemals eine Zellenart allein bestrahlen kann und deshalb immer mit sekundären Wirkungen über unvermeidlich mitbestrahlte andere Zellsysteme rechnen muß.

Zur experimentellen Untersuchung der Frage kommen deshalb nach unserer Ansicht nur einzellige Organismen oder isolierte Zellen in Betracht.

Es ist aus vielfacher Erfahrung bekannt, daß die Radiosensibilität der verschiedenen Individuen einer und derselben Zellart sehr große

[1]) Das Kind war in klinischer Beobachtung bei Herrn Dr. Benjamin (Kinderklinik), der uns die Krankengeschichte freundlichst überließ.

Verschiedenheiten aufweisen kann. Man muß deshalb mit sehr großen Zahlen von Einzelindividuen arbeiten, wenn man sich nicht der Gefahr aussetzen will, durch Zufallsergebnisse grob getäuscht zu werden.

Dieser Fehlerquelle ist nicht von allen Autoren, die mit derselben Fragestellung Versuche an Einzellern angestellt haben, genügend Rechnung getragen worden. Die widersprechenden Ergebnisse sind vielleicht zum Teil darauf zurückzuführen.

Wir wählten als Versuchsobjekt Agarkulturen von Bacillus prodigiosus[1]). Bakterienkulturen bieten den Vorteil, daß der sichtbare Endeffekt einer Bestrahlung das Mittel aus den Effekten an einer sehr großen Zahl von Einzelindividuen darstellt und daß man deswegen trotz der enorm verschiedenen Radiosensibilität der Einzelindividuen sehr konstante Versuchsergebnisse an den Gesamtkulturen bekommt, wie uns zahlreiche Vorversuche mit abgemessenen Strahlendosen gezeigt haben. Ein weiterer Vorteil ist die geringe Schichtdicke, die eine räumlich homogene Durchstrahlung des Versuchsobjekts garantiert.

In Vorversuchen wurde erst Art und Grad der Beeinflussung der Kultur durch Röntgenstrahlen geprüft.

Die Bakterien wurden in einer Aufschwemmung auf Drigalski- und Petrischalen in möglichst gleichmäßiger Verteilung mittels des Glasstabes ausgesät. Strichkulturen sind zu ungleichmäßig.

Grundsatz war, bei jedem Versuch ein Kontrollfeld auf derselben Agarplatte unbestrahlt zu lassen, da Vergleiche verschiedener Platten untereinander alle möglichen Fehlerquellen in sich bergen.

Die verschiedenen Felder auf einer Platte waren stets streng geradlinig gegeneinander abgegrenzt, damit ihre Grenzen niemals mit denen zwischen zufällig entstandenen Ungleichmäßigkeiten in der Aussaat zusammenfallen können (mit dem Glasspatel wurden bei der Aussaat kreisförmige Bewegungen ausgeführt).

Aus der Literatur war bekannt, daß die Vermehrungsfähigkeit des Bacillus prodig. durch genügend hohe Dosen von Röntgenstrahlen vernichtet werden kann (*Rieder*, *Halberstädter*); *Halberstädter* berichtet auch von einer Beeinträchtigung der Farbstoffproduktion. So war zu hoffen, daß wir an unserem Versuchsobjekt die Reizwirkung an zwei beeinflußbaren Funktionen prüfen könnten.

Die Aussaaten waren in unseren Versuchen so dicht, daß ein gleichmäßiger Rasen von Kolonien entstand, die makroskopisch voneinander nicht zu trennen waren, mikroskopisch zuerst zu trennen waren, später konfluierten.

Bestrahlte man die Kulturen unmittelbar nach der Aussaat in verschiedenen Teilen (Quadranten) mit verschiedenen Dosen, so zeigte sich

[1]) Für Überlassung von Reinkulturen und wertvolle Ratschläge sind wir Herrn Prof. Heymann zu Dank verpflichtet.

von einer bestimmten Dosis ab eine Lichtung der sich daraus entwickelnden Kultur: die Kolonien standen zwar noch sehr dicht, waren aber schon makroskopisch deutlich als Einzelkolonien erkennbar. Die Entstehung der Lücken zwischen den Kolonien ist so zu erklären, daß die dort liegenden Bakterien durch die Bestrahlung ihre Vermehrungsfähigkeit verloren haben, weil sie radiosensibler waren als die, aus denen sich noch Kolonien entwickelten. Nach steigenden Strahlendosen wurden die Lücken immer größer, die Zahl der Kolonien, also der Einzelindividuen, die der jeweiligen Dosis noch standgehalten hatten, wurde immer kleiner, bis schließlich bei einer bestimmten Strahlendosis überhaupt keine Kolonien mehr wuchsen[1]).

Die Wachstumsdichten der Kulturen nach ionometrisch gemessenen gleichen Strahlendosen stimmten gut miteinander überein.

Die Spanne zwischen der Dosis, die eine eben erkennbare Lichtung der Kulturen erzeugte, und derjenigen, die jede Vermehrungsfähigkeit aufhob, war bei unserer Versuchsanordnung zwischen 1 und 6 Stunden Bestrahlungsdauer (bei $4^1/_2$ Stunden wuchsen noch einzelne Kolonien, bei 6 Stunden keine mehr).

Die Größe der Kolonien wurde durch die Bestrahlungen nicht nachweisbar direkt beeinflußt. Ein indirekter Einfluß besteht insofern, als einzeln stehende Kolonien in jeder Bakterienkultur größere Ausdehnung annehmen als dicht stehende. So waren auch bei unseren Versuchen die Kolonien auf den mit höheren Strahlendosen belegten Feldern größer als auf den weniger bestrahlten; nicht weil ihre Stammväter mehr Strahlen bekommen hatten, sondern weil sie durch Vernichtung ihrer Nachbarn mehr Platz zur Entwicklung bekommen hatten.

Ähnlich wie mit der Größe der Kolonien verhält es sich mit ihrer Farbstoffproduktion. Die einzeln stehenden Kolonien auf den stärker bestrahlten Feldern waren zunächst blasser als die dicht stehenden auf den Kontrollfeldern; erst nach 2 und mehr Tagen wurden auch sie, von ihrem Zentrum ausgehend, allmählich tief rot. Genau dasselbe Verhalten sieht man aber auch bei einzeln stehenden Kolonien, die nicht bestrahlt sind. Auch sie wachsen zunächst mehr in die Breite und sind zunächst blaß, um nach 2 und mehr Tagen erst rot zu werden. Wir fassen demnach

[1]) *P. S. Meyer* hat (Klin. Wochenschr. 1923, S. 297) von den nach Bestrahlung einer Prodig.-Aussaat noch gewachsenen Kolonien neue Kulturen angelegt und gefunden, daß diese weniger radio-sensibel waren als die Ausgangskultur. Er hat daraus auf eine Gewöhnung der Bakterien an die Röntgenstrahlen im Sinn der erworbenen „Arzneifestigkeit" geschlossen, die er als eine Transformation aufgefaßt hat. Wir möchten nach dem oben Gesagten eher glauben, daß es sich um eine Auslese der von Anfang an resistenteren Bakterienindividuen handelt, also um eine künstliche Zuchtwahl. Die Annahme einer erworbenen Strahlenresistenz hat dagegen etwas sehr Gezwungenes. Die zunehmende Resistenz maligner Tumoren gegen wiederholte Bestrahlung kann in ähnlichem Sinn gedeutet werden.

die Veränderung der Farbstoffproduktion bei unseren bestrahlten Kulturen nicht als direkte Folge der Bestrahlung auf, sondern als Folge der durch die Vereinzelung der Kolonien bedingten Wuchsform.

Da wir also eine unmittelbare Schädigung der Farbstoffproduktion durch Röntgenstrahlen nicht nachweisen konnten, konnte die Farbstoffproduktion als Indicator für die Untersuchung einer Reizwirkung im Sinne unserer Fragestellung nicht in Betracht kommen, und wir mußten uns auf die Beobachtung der Vermehrungsfähigkeit beschränken.

Was war nun von einer etwaigen Reizwirkung der Röntgenstrahlen auf die Vermehrungsfähigkeit bei unseren Kulturen zu erwarten? *Süpfle* (l. c.) hat gezeigt, daß bei der Aussaat von Bakterien auf Agar mindestens 30—40% der ausgesäten Keime nicht in Form von Kolonien aufgehen. Diejenigen Bakteriengifte, die bei seinen Versuchen in schwacher Konzentration eine Steigerung der Vermehrungsfähigkeit hervorriefen, haben noch einen Teil dieser Keime zur Vermehrung angeregt, so daß die Kolonien dichter standen als auf den Kontrollkulturen.

Wir mußten also in Analogie hierzu als etwaige positive Reizwirkung auch erwarten, daß die mit optimalen Reizdosen belegten Felder unserer Kulturen ein dichteres Wachstum zeigten als die Kontrollfelder. Außerdem konnte das Wachstum auf diesen Feldern zeitlich dem auf den Kontrollfeldern voraneilen. Auf Auszählung der Kolonien konnte verzichtet werden; die Anordnung von Versuchs- und Kontrollfeld unmittelbar nebeneinander mit geradliniger Grenze ermöglichte es, auch ohne Zählung geringe Unterschiede in der Wachstumsdichte leicht zu erkennen.

Die Versuchsanordnung war folgende: Siemens-Ölinduktor mit Gasunterbrecher, Müller-Elektronenröhre mit Wasserkühlung (um Temperatureinflüsse auszuschalten), 170 KV, $2\,^1/_2$ MA, Abstand Fokus—Kultur 15—82 cm, Schutzabdeckung 3 mm Blei, unfiltrierte Strahlen, nur eine Zwischenlage aus Filtrierpapier.

Große Agarplatten wurden mit Prodig.-Aufschwemmung gleichmäßig beimpft, zwei Segmente als Kontrollfelder dauernd gegen Strahlen geschützt und zwischen ihren parallelen Sehnen ein Bleistreifen ruckweise nach der Stoppuhr so verschoben, daß Felder von 1 cm Breite mit steigenden Dosen bestrahlt wurden.

Durch entsprechende Wahl von Abstand und Bestrahlungszeit wurden die Dosen so abgestuft, daß die geringste Dosis $^1/_{13500}$ derjenigen Dosis betrug, die eben eine deutliche Hemmung der Vermehrungsfähigkeit bewirkt hatte (Schädigungsdosis). In insgesamt 120 Stufen wurde nun bis an die Schädigungsdosis herangegangen. Ergebnis: Auf keinem der 120 mit abgestuften Dosen von einem Minimum bis zur Schädigungsdosis bestrahlten Versuchsfelder war im Vergleich zu den angrenzenden Kontrollfeldern eine Wachstumsförderung festzustellen,

weder eine zeitliche Beschleunigung der Entwicklung der Kolonien noch eine größere Dichte der Kulturen.

Es zeigte sich also, daß Röntgenstrahlen, die die Vermehrungsfähigkeit des Bac. prod. deutlich schädigen, in keiner kleineren Dosis bis herunter zu $^1/_{13500}$ der Schädigungsdosis die Vermehrungsfähigkeit zu steigern vermögen.

Wir glauben damit zunächst an *einem* Versuchsobjekt gezeigt zu haben, daß das *Arndt-Schulz*sche biologische Grundgesetz für Röntgenstrahlen jedenfalls keine allgemeine Gültigkeit hat. Weitere Versuche sollen zeigen, ob an anderen Einzellern mit gut kontrollierbaren Einzelfunktionen funktionssteigernde Wirkungen zu beobachten sind. Fallen sie in gleichem Sinne aus, dann werden wir für die ,,Wachstums- und Funktionsreize" am Menschen andere Erklärungen suchen müssen als eine direkte Reizwirkung der Röntgenstrahlen.

---

# Über das Auftreten von Skatolfarbstoffen im Harn bei akuter Hämatoporphyrie.

Von
Privatdozent Dr. **C. Maase.**

Mit der interessanten Krankheitsgruppe der Hämatoporphyrie sind wir in Deutschland während des letzten Jahrzehntes vor allem durch die Arbeiten und zusammenfassenden Darstellungen *Günthers* näher bekannt geworden. Nach der Annahme dieses Autors, dem wir auch für die klinische und experimentelle Erforschung des Gegenstandes wertvolle Aufschlüsse verdanken, entstehen die hierzu gehörigen Krankheitszustände auf dem Boden einer eigenartigen, ihrem Wesen nach unbekannten konstitutionellen Stoffwechselanomalie, die er als Porphyrismus bezeichnet hat. Die Konstitutionsanomalie an sich kann sehr leicht der Beobachtung entgehen und wird meist erst manifest, wenn besondere Krankheitserscheinungen auftreten, die verschiedener Art sein können und zur Aufstellung der einzelnen klinischen Formen der Hämatoporphyrie Veranlassung gegeben haben. *Die kongenitale* Form der Krankheit, bei der es infolge Ablagerung des Hämatoporphyrins an der Körperoberfläche zu einer Photosensibilisierung der Gewebe kommt, ist neben der Neigung zu verstärkter Pigmentierung klinisch namentlich ausgezeichnet durch eigenartige bullöse Hauteruptionen an den unbedeckten Körperteilen, die von Narbenbildung und ausgedehnten Mutilationen, besonders der acralen Abschnitte, gefolgt sein können.

Dieser kongenitalen Hämatoporphyrie nahe steht die klinisch noch nicht scharf umrissene *chronische* Form, bei der sich die Lichtüberempfindlichkeit in dem typischen Bilde des Hydroa aestivale äußert.

Für den Internisten weitaus das größte Interesse hat die dritte, paroxysmale, *akute* Form der Hämatoporphyrie. Sie geht einher mit schweren, häufig lebensbedrohlichen Erscheinungen, die wegen des zumeist vorhandenen alarmierenden abdominalen Symptomenkomplexes auch ein praktisch wichtiges differentialdiagnostisches Interesse beanspruchen. In etwa der Hälfte der Fälle endet die akute Hämatoporphyrie durch die Beteiligung des peripheren und zentralen Nervensystems

unter dem Bilde der Polyneuritis bzw. der ascendierenden Paralyse, die von epileptiformen Anfällen und psychischen Störungen begleitet sein kann, letal. Wir kennen zwei Entstehungsweisen dieser akuten Krankheitsform. Bei der einen ist ein bekanntes chemisch- oder infektiös toxisches Agens (Sulfonal, Trional, Veronal, Blei, Typhustoxin usw.) das auslösende Moment (Hämatoporphyria acuta toxica), bei der zweiten handelt es sich um eine vorläufig unbekannte endogene (?) Noxe, die auf dem Boden des Porphyrismus den Anfall herbeiführt („akute genuine Hämatoporphyrie").

Allen Formen der Krankheit gemeinsam ist die Porphyrinurie, d. h. die vermehrte Ausscheidung von Hämatoporphyrin im Harn, das durch sein spektroskopisches Verhalten charakterisiert ist. Die in der Regel vorhandene eigenartige dunkle Färbung des Harns ist das diagnostisch wichtigste Phänomen, da es die Aufmerksamkeit des Kranken und des Arztes ohne weiteres erregt und den mit dem Krankheitsbild Vertrauten bald auf die richtige Fährte bringt. Die Farbe des Harns, die von verschiedenen Autoren als rotgelb, rotbraun, rot- oder portwein-, burgunder-, malagafarbig, dunkel- bis schwärzlichrot beschrieben wird und beim Stehen an der Luft meist mehr oder weniger stark nachdunkelt, ist nicht durch die Anwesenheit des Hämatoporphyrins allein bedingt. Ja, wie neuerdings *Snapper* auf Grund eigener Beobachtungen annimmt, beruht sie nur zum kleinsten Teil auf dem vorhandenen Porphyrin. Den Hauptanteil an der Färbung haben vielmehr andere noch nicht näher identifizierte Farbstoffe, die die Porphyrinausscheidung begleiten.

Auch einer Reihe anderer Autoren sind solche Begleitfarbstoffe schon aufgefallen. So fand *Günther*, daß die häufig auffallend dunkle bis schwarze Farbe der Hämatoporphyrinharne durch ein amorphes rotbraunes, durch $BaCl_2$ fällbares, von ihm als „Urofuscin" bezeichnetes Pigment hervorgerufen wird, dessen chemisches und physikalisches Verhalten er näher beschrieb, ohne daß ihm die Reindarstellung gelang. Desgleichen konnte *Schumm* das Urofuscin bei fraktionierter Fällung des Harns mit KOH, $CaCl_2$ und Zinkacetat gewinnen, in besonders reichlicher Menge bei einem Fall von Sulfonalhämatoporphyrie. Auch ihm glückte die Reindarstellung nicht. Den von *Hammarsten* bei Sulfonalhämatoporphyrie beobachteten braunen Farbstoff ist *Günther* geneigt, ebenfalls als Urofuscin anzusprechen, während *Arnold* ihn nach seinem spektroskopischen Verhalten für ein mit Urobilin verunreinigtes Nephrorosein hält. *Günther* nimmt ferner an, daß auch die Angaben von *Baumstark*, *Schölberg*, *Thiele*, *Brown*, *Garrod*, *Monro* auf das Urofuscin bezogen werden können. Auch in *Löfflers* Fall enthielt der Harn reichliche Menge dieses Farbstoffs. Ein rotes nur spektroskopisch charakterisierbares Pigment mit dem Absorptions-

spektrum $\lambda$ 670/580—562/546—524/504 beobachtete *Günther*. Gelbe Pigmente sahen *Hammarsten* und *Salkowski*, dessen Farbstoff als Zinkniederschlag gewonnen und in Ammoniak gelöst die Absorptionsstreifen $\lambda$ 533—527 und 506—496 zeigte. Auch das Urobilin bzw. ein ihm ähnlicher aus Hämatoporphyrin hervorgehender Körper, der sich fast immer in hämatoporphyrinhaltigen Harnen findet, kann an der Färbung mit beteiligt sein.

In welchen Beziehungen das Auftreten der anderen Farbstoffe zur Hämatoporphyrie steht, ist nicht genauer bekannt, zumal es sich um chemisch überhaupt nicht oder ganz unzureichend definierte Substanzen handelt. Das Urofuscin hält *Günther* für eine Vorstufe des Hämatoporphyrins da es ihm gelang, aus einem von Hämatoporphyrin befreiten Harnextrakt durch Behandeln mit HCl weitere Mengen des letzteren Farbstoffes zu gewinnen. Nahe Beziehungen zum Hämatoporphyrin nimmt auch *Schumm* an und ebenso *Snapper* für die von ihm beobachteten nicht näher identifizierten Farbstoffe. *Hammarstens* braunes Pigment schien teilweise in Hämatoporphyrin überzugehen. Sodann fand *Schumm* einmal ein Farbstoffgemisch, „dessen eigentümlich verschiedenes Verhalten gegen Salzsäure einerseits, Schwefelsäure andererseits den Verdacht erweckte, daß möglicherweise noch eine besondere Vorstufe des Porphyrins vorhanden sei.“

Ich selbst hatte vor einigen Jahren Gelegenheit, eine akute genuine Hämatoporphyrie zu beobachten, bei der die Ausscheidung eines roten zur Gruppe der Skatolfarbstoffe gehörigen Pigmentes so im Vordergrunde stand und das chemische Verhalten des Harns derart beeinflußte, daß die Diagnose trotz des sonst charakteristischen Krankheitsverlaufs zunächst nicht gestellt wurde. Irregeleitet wurde ich auch durch zwei nicht lange vorher erschienene Publikationen, in denen ein ähnlicher Farbstoff bei klinisch und anatomisch nicht geklärten Krankheitsbildern beschrieben wurde. Bei dem ersten dieser beiden Fälle (*Gutstein*) konnte ich später an dem zufällig in meinen Besitz gelangten Harn das Vorhandensein von Hämatoporphyrin mit Sicherheit feststellen und dadurch wahrscheinlich machen, daß es sich um eine akute Hämatoporphyrie gehandelt hat. Auch bei dem zweiten Falle (*Forschbach*), in dem ein ganz ähnlicher roter Farbstoff beobachtet wurde, wie bei der Patientin *Gutsteins* kann nach dem klinischen Verlauf eine akute Hämatoporphyrie als wahrscheinlich angenommen werden.

Ehe ich diese Annahme weiter begründe, möchte ich zunächst auf meine eigene Beobachtung eingehen.

*Krankengeschichte*: E. Sa., 30 Jahre alt, ledig, ohne Beruf.

*Anamnese*: Die Mutter der Pat. soll sehr nervenkrank sein; der Vater und eine Schwester sind gesund. Sie selbst hat früher keine besonderen Krankheiten

durchgemacht, war aber stets sehr schwach und litt viel an Kopfschmerzen. Erste Menses mit 17 Jahren, bis 1916 stets regelmäßig, seitdem nur zweimal jährlich mit sehr erheblichen Beschwerden, die in heftigen Schmerzen im Leib, im Gesäß, in den Oberschenkeln und Fußsohlen und in der Blasengegend bestanden und jeweils etwa 14 Tage anhielten, während die menstruelle Blutung nur 4 Tage dauerte und nicht besonders stark war. Während der Schmerzanfälle häufiges Erbrechen, schlechter Appetit und übler Geruch aus dem Munde. Sie magerte dabei rapide ab, um sich dann zusehends wieder zu erholen, hatte jedoch nie frische Farben. Am 16. IX. 1919 kam sie zum ersten Male in ärztliche Beobachtung. Es bestanden z. Zt. wieder Menses mit den geschilderten Beschwerden; der *Harn* war intensiv rot gefärbt. Sonst objektiver Befund o. B.

Am 10. I. 1920 erschien die Schwester der Kranken bei dem behandelnden Arzt*) und machte folgende Angaben: Pat. habe bis 15. IX. 1919 zu Bett gelegen und sehr heftige Schmerzen gehabt, die nur ganz allmählich nachließen. Sie könne sich seitdem nicht wieder erholen, sei weiter stark abgemagert, habe aber am Sylvesterabend noch sehr vergnügt getanzt. Seit dem 5. I. 1920 seien die Schmerzen wieder aufgetreten, dazu heftiges Erbrechen, das jede Nahrungsaufnahme unmöglich mache. Das Erbrochene und die Stuhlentleerungen sollen ganz grün ausgesehen haben. Die Menses seien seit September 1919 wieder ausgeblieben.

Am 12. I. 1920 wurde die Kranke von ihrer außerhalb gelegenen Wohnung zu Verwandten nach Berlin gebracht. Sie war außerstande zu gehen. Am 11. I. 1920 waren die Menses und der rote Farbstoff im Urin wieder aufgetreten. Der behandelnde Arzt fand am 12. I. die stark abgemagerte Kranke in einem elenden Allgemeinzustande im Bett liegend vor. Sie konnte sich nicht aufrichten und machte mangels eines sonstigen objektiven Befundes den Eindruck einer schwer Hysterischen.

Am 13. I. 1920 Aufnahme in die Charité.

*Status präsens*: Gracil gebautes Mädchen mit asthenischem Habitus in sehr reduziertem Ernährungszustand. Gesicht blaß-livide. Temperatur 36,5°, Puls 120, klein, regelmäßig. Die Kranke ist so schwach, daß sie sich im Bett nicht aufsetzen kann. Auf der Brusthaut unterhalb der Mammae Pityriasis versicolor. In den unteren Abschnitten des Abdomens leicht bräunliche Hautpigmentierung, Herpes auf der Oberlippe. Mundschleimhaut o. B. Rachendach hoch, spitz gewölbt, Zähne sehr defekt. *Thorax*: lang, flach, schmal, mit weiten Intercostalräumen. Claviculargruben eingesunken. Epigastrischer Winkel sehr spitz. *Lungen*: Tiefstand der unteren Grenzen mit mäßiger respiratorischer Verschieblichkeit. Perkussionsschall über der rechten Spitze leicht verkürzt. Atemgeräusch rauh vesiculär. *Herz*: Spitzenstoß nicht fühlbar; Dämpfung schmal, das Sternum nach beiden Seiten nur wenig überschreitend; Töne rein. Aktion stark beschleunigt (120), regelmäßig. *Abdomen*: eingezogen, im Verlauf des kontrahierten Colon transversum einige Scybala. Stuhl angehalten.

*Nervensystem*: Hirnnerven o. B. Pupillenreaktion auf Licht und Acc. prompt. Spinalnerven: Alle Bewegungen erfolgen mit äußerst geringer Kraft und wenig ausgiebig. Starke Hypotonie der Musculatur. Patellar- und Achillessehnenreflexe kaum auslösbar. Babinski zweifelhaft. Oppenheim beiderseits +. Sensibilität (Angaben unzuverlässig): Hypalgesie am Rumpf sonst anscheinend o. B.

*Urin*: von kirschroter zum Teil mehr burgunderroter Farbe und stark saurer Reaktion. Menge vermindert ca. 500 ccm p. d. Er enthält

---

*) *Dr. Frik*, dem ich die Überweisung der Kranken und die anamnestischen Angaben verdanke.

weder Eiweiß noch Zucker. Im Sediment vereinzelte Erythro- und Leukocyten. Die Farbe des Harns dunkelt beim Stehen erheblich nach. Ein eingetauchtes Filtrierpapier färbt sich deutlich rot.

Auf Zusatz von Salzsäure, noch mehr bei Zusatz von Salpetersäure, Eisenchlorid, Eisenchlorid und HCl, $H_2O_2$, *Ehrlichs* Aldehydreagenz wird die Farbe intensiv dunkelrot, während sie durch NaOH in Gelb umschlägt. Der nach einiger Zeit gebildete Phosphatniederschlag hat den Farbstoff zum Teil aufgenommen und ist rötlichgelb gefärbt.

Beim Erhitzen mit Zinkstaub und Schwefelsäure tritt Entfärbung und ein starker Skatolgeruch (Skatoxylschwefelsäure?) auf. Das Filtrat färbt sich auf Zusatz von Oxydationsmitteln besonders von *Obermayers* Reagenz wieder intensiv rot. Bei Zusatz von NaOH schlägt die rote Farbe wieder in gelb um, um bei Säurezusatz wieder aufzutreten.

Der rote Farbstoff geht auch nach Ansäuern mit HCl oder Essigsäure nicht in Chloroform und Äther über, während er von Amylalkohol besonders in schwach salzsaurer Lösung sehr leicht aufgenommen wird, wobei sich dieser intensiv rot färbt.

Bei direkter spektroskopischer Betrachtung*) zeigt sich ein blasser, unscharf begrenzter Absorptionsstreifen rechts der D-Linie im Gelb bis zum Anfang des Grün, ein zweiter, ebenfalls unscharf begrenzter dichterer Streifen im Grün nahe der E-Linie. Das violette Ende des Spektrums erscheint größtenteils verdunkelt. Bei Verdünnung des Harns bis zu hellroter Farbe erscheint ein dritter Streifen zwischen b und F. Die amylalkoholische Lösung zeigt in stärkerer Konzentration einen Streifen im Gelb während Grün und Violett noch verdunkelt sind. Bei weiterer Verdünnung wird der Streifen im Gelb deutlicher und es treten zwei weitere Streifen in Erscheinung, von denen der zweite im Hellgelb bis zum Grün, der dritte im Blau, nur undeutlich begrenzt, bis zum Violett heranreicht.

Ein Teil des Harns wird mit Bleiacetat (basisch) gefällt. Der gewaschene und in $H_2O$ aufgeschwemmte Bleiniederschlag, der den größten Teil des Farbstoffes an sich gerissen hat, wird mit $H_2S$ zerlegt, dieser durch Durchleiten von Luft entfernt das Filtrat eingeengt, der Rückstand mit absolutem Alkohol extrahiert, wobei der Farbstoff in diesen übergeht. Die alkoholische klare Lösung nimmt nach längerem Stehen eine tiefdunkelbraunrote Farbe an und zeigt die im nativen Harn sichtbaren Absorptionsstreifen nur sehr undeutlich.

*Krankheitsverlauf:* 14. I. 1920. Schlaf sehr unruhig, zunehmende Schwäche. Extremitäten: Schlaff, können spontan nur mit großer Mühe bewegt werden. Patellar- und Achillessehnenreflexe nicht mehr auszulösen. Es besteht Urinretention, so daß katheterisiert werden muß.

*) Es stand mir für die erste Untersuchung nur ein Taschenspektroskop zur Verfügung.

15. I. 1920. Sensorium getrübt, zeitweise wirre Reden, große Unruhe. Pat. sucht mit den Händen auf der Bettdecke herum. Lippen trocken, mit Schorf bedeckt. An der Unterlippe Bißwunde. Extremitäten völlig schlaff, fallen nach Erheben auf die Unterlage zurück. Nur in den Fingern, Händen, Zehen und Füßen sind noch Beugebewegungen in ganz geringem Umfang spontan ausführbar, während die Streckbewegungen völlig fehlen. Corneal- und Conjunctivalreflexe erloschen. Rachenreflex vorhanden. Völlige Analgesie und starke Hypästhesie am ganzen Körper. Starke Druckempfindlichkeit der peripheren Nervenstämme. Augenhintergrund, bis auf markhaltige Nervenfasern rechts, o. B. *Blutbefund:* 90% Hämoglobin (Sahli), Erythrocyten 6 000 000, Färbeindex 0,75, Leukocyten 6200, morphologisch o. B.

16. I. Die Kranke liegt in passiver Rückenlage völlig bewegungslos da. Sie deliriert zeitweise, ist dann wieder klarer, reagiert auf Anruf, spricht mit ganz tonloser Stimme. Puls sehr frequent 140, klein, flatternd. Mittags 12 Uhr 30 Min. plötzlich Exitus letalis.

Die *Obduktion* (Prof. *Ceelen*) ergab: *Eigentümliche Erweichung des rechten Ovariums.* Rechtes Ovarium von leicht fluktuierender Beschaffenheit. Beim Einschneiden entleert sich eine dünne, etwas glasige, aus einer kirschgroßen Follikelhöhle rein wäßrige Flüssigkeit. Die beiden Hälften des aufgeschnittenen Ovariums haben durch tiefes Einsinken der Schnittfläche ein schüsselartiges Aussehen. Linkes Ovarium läßt mehr Follikel und Corpora fibrosa erkennen als das rechte. Geringe Endometritis polyposa. Sehr schwere schleimig eitrige Tracheo-Bronchitis, Kollapsherde, Ödem, Emphysem und zahlreiche Blutungen in beiden Lungen. *Ziemlich starke Atrophie sämtlicher Organe,* besonders der Milz, Leber, Nieren. (Maße: Milz 10 : 5 : 3 cm; Leber 18 : 18 : 7; Nieren 10 : 5 : 3,5; Ovarium rechts 4 : 2,5 : 1,8, links 3,5 : 2 : 1,8; Uterus 6 : 4 : 2,5. Nebennierengewicht rechts 3,8, links 3,2 g. Adrenalingehalt 6,5. bezw. 6,6 mg). *Leichter Status thymicolymphaticus* (Thymusgewicht = 10 g.) Hypoplasie der Aorta. Geringe Struma colloides. Gehirnödem. Renculäre Lappung beider Nieren. Chronische Urocystitis und Urethritis mit Schleimhauthämorrhagien. Eigentümliche schwärzliche Fleckung der Leber. Magenschleimhautinseln im Oesophagus. Atrophie des Fettgewebes. Knochen bis auf Verdünnung der Diploë des Schädeldaches ohne Veränderung, namentlich keine Pigmentierung.

*Mikroskopischer Befund* (Prof. *Ceelen*): *Gehirn* ohne Veränderung. *Lunge:* Starke Hyperämie. In den Bronchien eitriges Exsudat. In ihrer Umgebung, vielfach auch in den Alveolen, Eiterkörperchen und geronnenes Serum. *Leber:* Hyperämie. Starke Verfettung der zentral gelegenen Leberzellen. *Milz:* Malpighische Körperchen leicht atrophisch. Trabekel etwas verdickt und sehr deutlich hervortretend. Geringe Hämosiderose der Pulpa. Mäßige hyaline Entartung der kleinen Arterien. *Nieren:* Hyperämie der Glomeruli. Leichte albuminöse Degeneration der Tubuli contorti I, sehr deutliches Hervortreten der Tubuli II. *Harnblase:* Kleinzellige ziemlich starke Infiltration der Schleimhaut. *Lymphknoten:* Erweiterung der Sinus durch desquamierte Epithelien. Dazwischen vereinzelte Erythrocyten und blutkörperchenhaltige Zellen. Fleckweise hyaline Entartung. *Mamma:* Wenig Fettgewebe, reichlich Bindegewebe, ziemlich spärliche Drüsenläppchen. *Ovarien:* Das ganze Ovarialgewebe ist auffallend succulent und stark ödematös durchtränkt. Graafsche Follikel auffallend spärlich. Vereinzelte Corpora lutea mit noch reichlichen Luteinzellen z. T. in völlig hyaliner Umwandlung. *Nebenniere:* Starke Verfettung der Rinde mit kleinen, abgesprengten Adenomen. Breite Marksubstanz mit verfetteten, fleckweise verstreut liegenden Zellnestern. *Hypophyse:* Im Vorderlappen überwiegen die chromophilen Zellen, hauptsächlich die oxyphilen. Die Verteilung von basophilen und oxyphilen Zellen ist sehr unregel-

mäßig. Einzelne kleine Zellterritorien sind vorwiegend von basophilen Elementen eingenommen. Im Zentrum zahlreicher Epithelnester finden sich dicke kolloidhyaline Tropfen und Zylinder. Hinterlappen o. B. *Epithelkörperchen:* Im ganzen von normaler Struktur. An einzelnen Stellen findet sich eine merkwürdige Sekretretention, die sich in Form von cystenartigen Anhäufungen kolloider Massen äußert. An einer Stelle erinnert das Bild an das einer Struma colloides, ohne daß aber Schilddrüsengewebe in der Umgebung nachweisbar ist. *Zirbeldrüse:* Außer Hyperämie keine Veränderungen. Außerdem wurden noch der *Bauchsympathicus*, insbesondere das *Ganglion coeliacum*, und die *suprarenalen Ganglien* histologisch untersucht. Es fand sich leichte Vermehrung des Bindegewebes, fleckweise schwächere Färbbarkeit der Kerne und des Protoplasmas einer Ganglienzellgruppe. Im Gewebe um die Ganglien Ablagerung kleiner Kalkkörnchen.

Nach dem anatomischen Befund konnte eine bestimmte Diagnose nicht gestellt werden. Obwohl klinisch das Bild am meisten der akuten Hämatoporphyrie (anfallsweise auftretende Koliken, mit Erbrechen und Obstipation, terminale Polyneuritis) entsprach, hielt mich doch das eigentümliche Verhalten des roten Harnfarbstoffes zunächst von dieser Auffassung des Krankheitsbildes ab.

Der beschriebene Farbstoff schien nach seinem chemischen Verhalten und den Löslichkeitsverhältnissen am meisten den Skatolfarbstoffen, in erster Linie dem sog. Skatolrot, nahezustehen. Dieser Ansicht war auch Geh.-Rat *Salkowski*, mit dem ich den Harn gemeinsam untersucht habe. Er machte mich auf die große Ähnlichkeit mit dem von ihm seinerzeit untersuchten Farbstoff des Falles *Gutstein* aufmerksam und übergab mir einen kleinen ihm verbliebenen Rest dieses Harns zu weiteren Vergleichsproben, über die unten berichtet werden wird. Nicht zum Skatolrot passend war das spektroskopische Verhalten des Harns. Diesem Farbstoff kommt nach *Porcher* und *Hervieux* nur *ein* Absorptionsstreifen zwischen D und E und den Wellenlängen 577—550 zu. Es lag also die Annahme nahe, daß neben dem Skatolfarbstoff noch ein anderes spektroskopisch aktives Pigment vorliegen müsse, dessen Identifizierung zunächst nicht gelang.

Als ich nach etwa 3jähriger Pause den Harn wieder untersuchte, zeigte er infolge ammoniakalischer Gärung eine stark alkalische Reaktion. Die rote Farbe war gut erhalten, nur wies sie gegen früher eine mehr bräunliche Nuance auf. Die oben beschriebenen für den frischen Harn charakteristischen Reaktionen waren nicht mehr nachzuweisen. Bei der direkten *spektroskopischen* Betrachtung zeigte der Harn in dünner Schicht ein vierbandiges Spektrum, dessen große Ähnlichkeit mit dem alkalischen Hämatoporphyrinspektrum ohne weiteres auffiel. Die genaue Spektralanalyse (im Gitterspektroskop) bestätigte diese Vermutung. Sie ergab nämlich: 1. Streifen im Rot = $\lambda$ 623—610, 2. Streifen im Gelb = $\lambda$ 584—558, 3. Streifen im Grün = $\lambda$ 550—533, 4. Streifen im Blau = $\lambda$ 516—491. Fast völlig damit übereinstimmend

war das Spektrum des aufbewahrten amylakoholischen Abzugs aus dem frischen Harn: nämlich λ 633—623/590—568/549—526/516—490.

Der mit Salzsäure angesäuerte Harn zeigte das saure Hämatoporphyrinspektrum 1. Streifen im Rot = λ 599—590, 2. Streifen im Gelb = λ 576—542 *).

Es war demnach kein Zweifel, daß es sich um Hämatoporphyrin handelte. Der Unterschied im spektroskopischen Verhalten des frischen und alten Harns bzw. der entsprechenden amylalkoholischen Extrakte könnte darauf beruhen, daß beim Stehen aus Chromogenen des Hämatoporphyrins größere Mengen dieses Farbstoffes sich gebildet haben oder daß der störende Einfluß des Skaltolfarbstoffs, der der Zersetzung anheimgefallen war, nunmehr fortfiel. Vielleicht wirkten auch beide Faktoren zusammen.

Auch das alkoholische Extrakt aus der Bleifällung des frischen Harns wurde einer nochmaligen Analyse unterworfen. Es war beim Stehen stark nachgedunkelt und zeigte bei der spektroskopischen Betrachtung in der dazu erforderlichen starken Verdünnung einen schwachen, etwas verwaschenen Streifen zwischen D und E näher der D-Linie, entsprach also der Lage des von *Porcher* und *Hervieux* für das Skatolrot beschriebenen Absorptionsstreifens.

Beim Verdampfen des Alkoholauszugs auf dem Wasserbad hinterblieb ein braunroter Rückstand. Er wurde in verdünntem Ammoniak gelöst, dann mit HCl bis zur sauren Reaktion versetzt, wobei ein feinflockiger, brauner Niederschlag entstand. Das mit $BaCl_2$-Lösung versetzte Filtrat ergab eine feinkörnige, weiße Trübung. Diese Reaktion ist nach den Beobachtungen *Ellingers* und *Riessers* dadurch bedingt, daß das Skatolrot beim Umfällen aus ammoniakalischer Lösung mit HCl Schwefelsäure verliert, weil es, wie *Jaffé* zuerst beobachtete, schwefelhaltig ist.

Beim Filtrieren des Alkoholextraktes verblieb auf dem Filter ein rötlicher Rückstand, der sich zum Teil auch am Boden des Aufbewahrungsgefäßes niedergeschlagen hatte. Er wurde mit schwach salzsaurem Alkohol gewaschen, bis das Filtrat fast ungefärbt und klar ablief. Beim Aufbringen von Amylalkohol auf das Filter löste sich der Rückstand nicht, dagegen leicht in mit HCl schwach angesäuertem Amylalkohol mit einer leuchtend hellvioletten Farbe. Die Lösung zeigte ein zweibandiges Spektrum wie das saure Hämatoporphyrin im nativen Harn, jedoch etwas nach links verschoben = λ 608—592, 584—555.

Durch Äther, Schwefelkohlenstoff, Petroläther, Benzol wird der

*) Der Streifen 2 bestand aus einem blassen unscharf begrenzten linken Anteil = λ 576 — 555 und einem rechten dunklen Anteil λ = 555 — 542. Von vielen Autoren wird anscheinend nur der letztere berücksichtigt.

Rückstand nicht gelöst, dagegen durch Chloroform mit schön rosenroter Farbe. Die Chloroformlösung weist ein fünfbandiges Spektrum auf, welches noch einen zweiten Streifen im Rot zeigt. Die Lage der Absorptionsstreifen war: 1. Streifen im Rot = $\lambda$ 635—622; 2. Streifen im Rot = $\lambda$ 614—601; 3. Streifen im Gelb = $\lambda$ 590—555; 4. Streifen im Grün = $\lambda$ 543—532; 5. Streifen im Blau = $\lambda$ 513—493.

Der 3. Streifen besteht wie der Streifen 2. des saurem Spektrums aus einem blasseren linken und einem dunkleren rechten Anteil. Das Auftreten fünfbandiger Spektren in den Lösungen der Bleiniederschläge des Hämatoporphyrins hat *Zoja* schon beobachtet.

Endlich wurde ein Teil des alkoholischen Extrakts aus der Bleifällung verdampft, der Rückstand in verdünntem $NH_3$ gelöst, die Lösung mit Essigsäure versetzt und der dabei gebildete Niederschlag in Alkohol aufgenommen. Das Spektrum dieser Lösung entsprach dem für die essigsaure Lösung charakteristischen, vierbandigen, alkalischen Hämatoporphyrinspektrum. Die Lage der Streifen stimmte mit denen des amylalkoholischen Harnauszugs fast völlig überein = $\lambda$ 633—623/588—565/547—527/516—490. Die alkoholische Lösung aus der Pb-Fällung enthielt demnach neben dem roten Skatolfarbstoff noch etwas Hämatoporphyrin in Lösung, während der beim Stehen ausgefallene Niederschlag im wesentlichen aus Hämatoporphyrin bestand.

Nach den beschriebenen chemischen und spektroskopischen Eigenschaften scheinen mir die beiden Farbstoffe hinreichend charakterisiert. Es hat sich demnach in dem vorliegenden Falle um das gleichzeitige Vorkommen von Hämatoporphyrin und Skatolrot gehandelt, das zu diagnostischen Schwierigkeiten und Fehlschlüssen führte.

Diesem Irrtum sind anscheinend auch andere Untersucher verfallen. So hat *Gutstein* 1917 über einen eigenartigen Fall berichtet, der schon nach dem klinischen Syndrom auf eine akute Hämatoporphyrie dringend verdächtig ist.

Es handelte sich um ein 24jähriges Mädchen, das seit etwa 4 Jahren an heftigen, krampfartigen, in Intervallen auftretenden Leibschmerzen unklaren Ursprungs und Menstruationsstörungen litt. Die von *Gutstein* selbst beobachteten Anfälle bestanden in heftigen Schmerzen im Leib, Ziehen und Brennen im ganzen Körper, besonders in den Waden und im Rücken. Die krampfartigen Leibschmerzen waren am heftigsten im rechten Hypochondrium und strahlten von der rechten Nierengegend nach der Blase zu aus. Nach den Anfällen wurde ein kirschroter, stark saurer Urin entleert, der zeitweilig ganz geringe Spuren Eiweiß, mäßig zahlreiche hyaline und granulierte Zylinder, spärliche Erythrocyten, kleine Epithelien und Calciumoxalatkrystalle aufwies. Die Anfälle wiederholten sich in 3—10tägigen Intervallen, während deren der Harn nur eine schwach rötliche Farbe zeigte. Es wurde zuerst an Nephrolithiasis gedacht. Dann traten Zeichen einer „erheblichen Niereninsuffizienz“ auf, für die sich allerdings in der Krankengeschichte keine Belege finden. Die Pat. ging, nachdem ohne prämonitorische Erscheinungen „urämische“ Krämpfe aufgetreten waren, im Coma zugrunde.

*Pathologisch-anatomisch* fand sich, ähnlich wie in meinem Falle, eine Atrophie der meisten parenchymatösen Organe und der Muskulatur, eine schleimig-eitrige Bronchitis, zahlreiche Hämorrhagien an der Hinterfläche der Unterlappen beider Lungen, stärkere Verfettung eines großen Teils der Leberläppchen, außerdem aber an der Niere „eine Schrumpfung eines großen Teiles der Rindenkanälchen ohne Beteiligung der Glomeruli und der Marksubstanz".

Der *Harn* zeigte in seinem Aussehen, den Löslichkeitsverhältnissen und im chemischen Verhalten des Farbstoffs durchaus ähnliche Beschaffenheit wie in dem von mir beobachtetem Falle. Nur spektroskopisch verhielt er sich insofern abweichend, als er eine irgendwie charakteristische Absorption nicht erkennen ließ und nur eine diffuse Verdunklung in der Gegend des Urobilinstreifens zeigte. Auf Grund seiner Eigenschaften wurde er von *Salkowski*, der ihn im frischen Zustande untersuchte, mit Wahrscheinlichkeit als Skatolrot angesprochen, während *Gutstein* selbst ihn auf Grund des spektroskopischen Verhaltens für Nephrorosein gehalten hat.

Wie bereits erwähnt, übergab mir *Salkowski* seinerzeit einen Rest dieses Harns, der erst nach längerem Stehen eingehend untersucht wurde. Das Ergebnis war folgendes: Das äußere Aussehen des Harns wich von dem des Falles *Sa.* nur unwesentlich ab, insofern er eine etwas stärker braunrote Farbe zeigte. Die am frischen Harn beschriebenen Reaktionen gelangen an dem alten Harn ebensowenig wie bei meinem Falle. Der alkalisch (ammoniakalisch) reagierende Harn zeigte bei direkter spektroskopischer Untersuchung das sog. metallische oder „Wärmespektrum" (*Günther*) in schönster Ausprägung, nämlich 1. Streifen im Gelb = $\lambda$ 586—571; 2. Streifen im Grün = $\lambda$ 555—534. Bei Zusatz von HCl schlug es in das saure Spektrum um mit den Absorptionsstreifen $\lambda$ 600—591 und $\lambda$ 577—543*).

Das Auftreten des metallischen Spektrums am nativen Harn ist schon von älteren Autoren mehrfach beschrieben worden (*Neusser, Stokvis, Garrod, Hammarsten*). Neuerdings haben es *Günther* und *Snapper* beobachtet. Im ammoniakalisch vergorenen Sufonalharn sah es *Hammarsten.*

Es unterliegt demnach meines Erachtens keinem Zweifel, daß in dem Falle *Gutsteins* eine akute Hämatoporphyrie vorgelegen hat. Nicht nur das Ergebnis der spektroskopischen Harnanalyse, sondern auch der klinische Verlauf sprechen für diese Annahme. Für das Vorliegen einer „erheblichen Niereninsuffizienz" mit „Urämie" geben weder die Angaben über den Krankheitsverlauf noch der unklare anatomische und histologische Befund an den Nieren ausreichende Unterlagen. Das Auftreten einer Oligurie und Albuminurie, von Zylindern und spärlichen Erythrocyten wird bei der Hämatoporphyrie häufiger er-

*) Doppelstreifen mit blasser linker und dunklerer rechter Hälfte.

wähnt und ist kein Zeichen einer Niereninsuffizienz. Die dem Tode vorangehenden Krämpfe — „klonische Zuckungen in allen Extremitäten, verbunden mit Zuckungen des Kopfes nach links und horizontalem Nystagmus" — brauchen daher durchaus nicht als urämische gedeutet zu werden. Epileptiforme Anfälle hat *Brown*, klonische Zuckungen des Gesichts und der Nackenmuskulatur sowie Nystagmus *Campbell* bei der Hämatoporphyrie beschrieben. Auch *Löffler* sah bei seiner Patientin Anfälle mit Bewußtseinstrübung, Zuckungen am ganzen Körper, Schaum vor dem Munde. Über die den letalen Ausgang gewöhnlich einleitenden Lähmungserscheinungen finden sich, wie über den Befund am Nervensystem überhaupt, bei *Gutstein* keine Angaben.

Was endlich noch die Natur des roten, im frischen Harn nachgewiesenen Farbstoffs betrifft, so möchte ich ihn mit *Salkowski* für ein Skatolrot halten. Es erscheint nicht angängig, ihn lediglich auf Grund einer uncharakteristischen Verdunklung des Spektrums in der Nähe des Urobilinstreifens als Nephrorosein anzusprechen, da dieses spektroskopisch durch ein scharfes Absorptionsband $\lambda$ 517—500 charakteriert ist.

Durch die Publikation *Gutsteins* veranlaßt, hat *Forschbach* über einen ähnlichen Fall berichtet, bei dem ebenfalls ein rotes, chemisch zur Gruppe der Indolfarbstoffe gehöriges Pigment im Harn ausgeschieden wurde.

Es betraf ein 21 jähriges Mädchen, das nach dem Bericht ihres behandelnden Arztes plötzlich an Magen- und Leibschmerzen mit Erbrechen und etwas erhöhter Temperatur erkrankt war. Am Tage darauf erfolgte eine größere Zahl eklampsieartiger Krampfanfälle mit Coma, großer Unruhe und Fieber. Das Aderlaßblut hatte eine eigenartige kirschsaftähnliche Farbe, der Katheterurin ein „hämorrhagisches" Aussehen und reichlichen Eiweißgehalt. Im Harnsediment fanden sich vereinzelte Erythrocyten und einige abgebrochene Zylinder. Am 3. Krankheitstage traten die Menses ein. Der Stuhl war zeitweise angehalten. 4 Tage darauf kam Pat. in die klinische Beobachtung *Forschbachs*. Es wurde eine retrograde Amnesie, starke psychische Hemmung und Temperatursteigerung bis 38,3° festgestellt, während der Befund an den inneren Organen und am Nervensystem nichts Bemerkenswertes bot.

Der frische *Harn* zeigte eine rosarote, nach Stehen eine kirschrote Farbe, enthielt Spuren Eiweiß, im Sediment Epithelien verschiedener Größe und ziemlich reichlich hyaline Zylinder. Rosenbachsche Indolreaktion positiv, Urobilinreaktion negativ. Auch das Blutserum zeigte eine kirschrote Färbung. Nach einigen Tagen wurde der Harn hellgelb, färbte sich aber auf Zusatz von HCl oder starker $H_2SO_4$, noch mehr auf Zusatz von Salzsäure+Chlorkalklösung kirschrot, schließlich mehr lila, enthielt also den Farbstoff als Chromogen. Dieser selbst ging aus dem schwach sauren Harn in Benzol, Schwefelkohlenstoff, Äther, Petroläther und Chloroform nicht über, leicht dagegen in Amylalkohol, und Äthylalkohol, weniger in Aceton. Der Rückstand der alkoholischen

Lösung färbte sich an der Luft braun. Bei Zusatz von Kalilauge schlug die rote Farbe in Gelb um, durch Ammoniak erfolgte die Gelbfärbung nur langsam und unvollkommen. Bei Säurezusatz trat die rote Farbe wieder auf. Der durch Kalilauge erzeugte gelbe Farbstoff ging in Amylalkohol über. Der nach Verdampfen des Amylalkohols hinterbleibende Rückstand war gelbbraun amorph, mit einigen gelben Säulen untermischt. Reduktion mit Zink und Schwefelsäure brachte den Farbstoff zum Verschwinden. Spektroskopisch zeigte der durch Stehen stark rot gefärbte Harn und der amylalkoholische Auszug ein breites, unscharfes, in der Mitte des Grün beginnendes im Blau verschwindendes Band. Der Farbstoff konnte in Salzsäurelösung jahrelang konserviert werden.

Sein Verhalten war also von kleinen Löslichkeitsunterschieden abgesehen im allgemeinen übereinstimmend mit dem Farbstoff des Falles *Gutstein* und auch mit dem von mir beobachteten. *Forschbach* nimmt auf Grund dieser Eigenschaften die Zugehörigkeit zu den Indolfarbstoffen als sicher an, wagt aber auf Grund des spektroskopischen Verhaltens nicht zu entscheiden, ob es sich um Urorosein, Skatolrot oder Nephrorosein gehandelt hat. Die Krankheitserscheinungen selbst deutet er wie *Gutstein* in seinem Falle als urämische Anfälle auf dem Boden einer Nephritis. Diese denkt er sich wiederum ähnlich wie *Gutstein* hervorgerufen durch eine entzündliche Reaktion der Niere auf die Ausscheidung des Farbstoffs, der als Produkt einer Stoffwechselanomalie anzusehen sei.*)

Ich möchte auch für den Fall *Forschbachs* eine akute Hämatoporphyrie mit begleitender Skatolrotausscheidung als wahrscheinlich annehmen, obwohl das Hämatoporphyrin nicht nachgewiesen ist. Jedenfalls spricht auch der klinische Verlauf — prämenstruelle „Magen“- und Leibschmerzen mit Erbrechen und Obstipation — durchaus dafür, während die Annahme einer Urämie nur auf Grund einer passageren Albuminurie, des Auftretens einiger Erythrocyten und Zylinder ebensowenig begründet scheint, wie im Falle *Gutsteins*. Den konservierten Harn scheint *Forschbach* später nicht mehr untersucht zu haben. Vielleicht wäre dann, wie in den beiden ersten Fällen der Nachweis des Hämatoporphyrins doch noch geglückt.

*Snapper* hat jüngst darauf hingewiesen, daß man das Vorhandensein von Porphyrinen keineswegs ausschließen darf, wenn man im nativen Harn bei direkter spektroskopischer Betrachtung keinen Spektralstreifen bemerkt. Gerade dann, wenn die begleitenden Farbstoffe in größerer Menge auftreten, sind die Spektralstreifen des Porphyrins nicht oder

*) Über das weitere Schicksal der Pat. *Forschbachs* ließ sich nur noch in Erfahrung bringen, daß sie später unter nicht sicher zu eruierenden Krankheitserscheinungen verstorben ist.

sehr undeutlich zu sehen. Es ist also, wenn die Möglichkeit einer Porphyrinurie in Frage kommt, stets die Fällung mit NaOH und die folgende Extraktion des Posphatniederschlags mit salzsaurem Alkohol zur spektroskopischen Untersuchung erforderlich.

Diese wichtige Tatsache ist dringender Beachtung wert. In keinem der 3 Fälle ist die Prüfung des salzsaurem Auszugs der Posphatfällung vorgenommen worden, weil der rote Skatolfarbstoff das Hauptinteresse in Anspruch nahm. Auch die Analyse der Faeces auf Enterohämatoporphyrin muß in solchen Fällen mit herangezogen werden. Die Untersuchung des Harns nach längerem Stehen kann wohl den Sachverhalt nachträglich noch aufklären, dürfte jedoch für die Diagnosenstellung meist zu spät kommen. Es wurde bereits oben auf eine Erklärungsmöglichkeit hingewiesen, wie man sich das außerordentlich deutliche Hervortreten des Hämatoporphyrinspektrums an dem alten, vergorenen Harn vorstellen kann. Die große Widerstandsfähigkeit des Hämatoporphyrins gegenüber der Harnfäulnis und Gärung, während die störenden Skatolfarbstoffe sehr leicht der Zersetzung anheimfallen, spielt sicher eine Rolle. Dazu kommt wahrscheinlich noch die Bildung neuen Hämatoporphyrins aus Chromogenen bzw. Leukoverbindungen des Farbstoffes. *Riva* und *Zoja* haben beobachtet, daß die amylalkoholischen Auszüge beim Stehen die Bänder des alkalischen Spektrums deutlicher erkennen und den vorher nicht sichtbaren Streifen $\alpha$ (im Rot) hervortreten lassen. Ich kann diese Beobachtung bestätigen (s. oben). Die Belichtung, unter der ebenfalls eine Umwandlung des Chromogens in Hämatoporphyrin erfolgen kann (*Saillet*, *Fischer*, *Schumm*) spielte in meinem Falle und auch im Falle *Gutsteins* keine Rolle, da die Harne, bezüglich Farbstofflösungen im Dunkeln aufbewahrt wurden. Daß andererseits intensive Belichtung ein Verschwinden des Hämatoporphyrins bewirken kann (*Fischer*, *Schumm*, *Günther*), zeigte eine dem Sonnenlicht ausgesetzte Harnprobe des Falles Sa., die nach kurzer Zeit völlig gebleicht war und kein Absorptionsspektrum mehr zeigte.

Was nun den roten „Begleitfarbstoff" betrifft, so scheint mir für meinen Fall nach den chemischen und spektroskopischen Eigenschaften, sowie nach den Löslichkeitsverhältnissen die Annahme hinreichend begründet, daß es sich dabei um sog. Skatolrot gehandelt hat, wenn auch seine Reindarstellung schon wegen des unzureichenden Materials nicht erfolgen konnte. Für den Fall *Gutsteins* möchte ich bei der weitgehenden Übereinstimmung des von ihm beobachteten Farbstoffs mit dem meinigen annehmen, daß beide identisch sind. Für den Farbstoff *Forschbachs* halte ich aus demselben Grunde die Identität oder eine nahe Verwandtschaft zum mindesten für wahrscheinlich.

Über das Auftreten der Skatolfarbstoffe bzw. des Skatolrots im menschlichen Harn ist sonst wenig Sicheres bekannt. Ob sie im nor-

malen Harn vorkommen, scheint zweifelhaft, wiewohl das Skatol einen konstanten Bestandteil der menschlichen Faeces bildet. *Rosin* hat die das Skatolrot betreffenden älteren Arbeiten von *Brieger*, *Otto*, *Mester*, *Mester* und *Rumpel* einer Kritik unterzogen. Auf Grund eigener Untersuchungen kommt er zu dem Ergebnis, ,,daß kein Bedürfnis vorliegt, irgendwelche Rotfärbungen des normalen und pathologischen Menschenharns auf einen beim Menschen und ohne Einverleibung von Skatol doch nur hypothetischen Skatolfarbstoff zurückzuführen". *Rosin* scheint der Ansicht zu sein, daß die Beobachtungen über das Auftreten der Skatolfarbstoffe auf Verwechselungen mit Urorosein, Indigorot und dem gelben Harnfarbstoff beruhen. In der Tat können in den Arbeiten der älteren Autoren, die sich mit den Skatolfarbstoffen beschäftigt haben, solche Verwechselungen nicht ausgeschlossen werden. (*Ellinger*.) Das gilt wohl auch für die Beobachtung *Ottos*, dem es gelungen sein soll, aus dem Harn eines Diabetikers neben skatoxylschwefelsaurem Kali einen roten Skatolfarbstoff darzustellen. Die neueren Arbeiten über den Gegenstand betreffen zumeist das Auftreten des Skatolrots nach enteraler oder parenteraler Einverleibung von Skatol beim Tier (*Porcher* und *Hervieux*, *Grosser*, *Staal*, *Roessler*, *Stokvis*). Sie haben über das chemische und spektroskopische Verhalten des Farbstoffs, der von manchen Autoren (*Porcher* und *Hervieux*) irrtümlicherweise mit dem Urorosein identifiziert wird, nähere Aufschlüsse gebracht. Nach *Benedicenti* sollen alle C-alkylierten Indolderivate einen roten Farbstoff liefern.

Inwieweit die Ergebnisse für die menschliche Physiologie und Pathologie von Bedeutung sind, läßt sich nicht beurteilen, zumal über das Auftreten von Skatolfarbstoffen im menschlichen Harn auch aus neuerer Zeit keine Beobachtungen vorliegen. Man wird in Zukunft darauf zu achten haben, ob diese Farbstoffe bei der Hämatoporphyrie häufiger vorkommen. In welchen Beziehungen aber die Skatolfarbstoffe zur Hämatoporphyrie stehen könnten, läßt sich noch viel weniger sagen, da die Pathogenese der Hämatoporphyrie selbst, die Bildung, Ausscheidung und der Abbau des Hämatoporphyrins noch keineswegs geklärt ist.

Man könnte sich indessen vorstellen, daß es infolge der dieHämatoporphyrie begleitenden intestinalen Störungen zu vermehrter Entstehung oder Resorption von Skatol oder Skatolderivaten im Darm kommt, die zu vermehrter Farbstoffbildung und -ausscheidung führen, wie wir sie aus dem Tierversuch nach der exogenen Zufuhr von Skatol kennen. Vielleicht spielt auch eine verminderte Zerstörung der in normaler Menge gebildeten und resorbierten Produkte in der Leber eine Rolle. Für das Hämatoporphyrin hat *Günther* einen Abbau durch Lebersubstanz experimentell nachgewiesen. Verhält sich das Skatol ähnlich,

wie das Indikan, das nach *Jaffé* zu zwei Drittel in der Leber zerstört wird, so könnte die Theorie *Snappers*, daß bei der akuten Hämatoporphyrie eine Schädigung der retroperitonealen Nervengeflechte zu einer abnormen Funktion der Leberzellen führe — wodurch ein Teil des Blutfarbstoffs zu Porphyrin, statt zu Bilirubin abgebaut werde — eine Erklärungsmöglichkeit für das gleichzeitige Auftreten von Skatolderivaten und Hämatoporphyrin geben. Die Hypothese *Snappers* ist indessen noch in keiner Weise gestützt.

Zum Schluß möchte ich noch auf den Obduktionsbefund in meinem Falle (Sa.) kurz eingehen. Aus dem makroskopischen anatomischen Befund sind hervorzuheben, die allgemeine Atrophie der parenchymatösen Organe, die eigenartige Erweichung des rechten Ovariums, und der Status thymicolymphaticus. Von besonderem Interesse aber ist der mikroskopische Befund. An den inneren Organen (Lungen, Leber, Milz, Niere) findet sich wie auch in den bisher bekannt gewordenen (7) sezierten Fällen nichts Charakteristisches, ebenso wenig an den Nebennieren. Dagegen sind die erheblichen histologischen Veränderungen am Ovarium, an der Hypophyse und an den Epithelkörperchen höchst beachtenswert. Wie diese Befunde zu deuten sind und in welchen ursächlichen Beziehungen sie zum Porphyrismus und zu den klinischen Symptomen der akuten Hämatoporphyrie stehen, ist freilich schwer zu sagen. Nur für das Ovarium ließe sich zwischen dem Follikelschwund und den Menstruationsanomalien ein Zusammenhang konstruieren. Daß die Sexualfunktionen, insbesondere auch die Menstruation, als konditionelles Moment für das Auftreten der Anfälle eine Rolle spielen, scheint auch für die Fälle *Gutsteins* und *Forschbachs* zuzutreffen und ist auch von *Günther* auf Grund einer eigenenBeobachtung hervorgehoben worden. Die anatomischen Veränderungen an den genannten Blutdrüsen im Verein mit dem Status thymico-lymphaticus, der Atrophie bzw. Hypoplasie der parenchymatösen Organe könnten die Vermutung nahelegen, daß vielleicht ein endokrines Moment am Zustandekommen des Porphyrismus beteiligt ist. Es wäre das nichts Außergewöhnliches, wenn man bedenkt, daß andere Teilgebiete des Stoffwechsels ebenfalls von den endokrinen Drüsen aus reguliert werden. Doch werden weitere Beobachtungen in dieser Richtung nötig sein, um diese Vermutung zu stützen oder zu widerlegen. In den in der Literatur niedergelegten Obduktionsbefunden finden sich keine Angaben über das histologische Verhalten der Keimdrüsen, der Hypophyse und der Epithelkörperchen. *Barker* erwähnt Kolloidstruma und fettige Degeneration des Pankreas.

Bemerkenswert ist auch noch der im wesentlichen negative Befund am Bauchsympathicus und den sympathischen Bauchganglien mit Rücksicht auf die von *Snapper* kürzlich aufgestellte Hypothese, daß eine chronische Schädigung bzw. krankhafte Entartung der retroperi-

tonealen Nervengeflechte die Koliken und die Porphyrinurie hervorrufe. Sie findet in dem histologischen Verhalten der untersuchten sympathischen Ganglien und Geflechte keine Stütze, wenn auch zuzugeben ist, daß die anatomische Unversehrtheit nicht auch die funktionelle beweist.

## Literatur.

[1]) *Arnold, V.*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **68**. 1909. — [2]) *Barker*, zit. nach *Günther*[19]), S. 713. — [3]) *Baumstark*, zit. nach *Günther*[19]) S. 635. — [4]) *Benedicenti, H.*, Zeitschr. f. physiol. Chemie **53**. 1907. — [5]) *Brieger, L.*, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **10**, 1027. 1877. — [6]) *Brieger, L.*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 414. — [7]) *Brieger, L.* und *Baumann*, eodem loc. **3**, 254. 1879. — [8]) *Brown*, zit. nach *Günther*[19]) S. 711. — [9]) *Campbell*, Keith, Journ. of mental science **44**, 305. 1898. — [10]) *Ellinger, A.*, Indolfarbstoffe in Neubauer-Huppert, Analyse des Harns **2**, 11. Aufl. 1913. — [11]) *Fischer, H.*, zit. nach *Günther*[19]) S. 619. — [12]) *Forschbach, J.*, Über Ausscheidung eines roten Farbstoffes im Harn. Zeitschr. f. klin. Med. **85**, 431. 1918. — [13]) *Garrod, A.-E.*, Journ. of physiol. **13**, 598. 1892. — [14]) *Garrod, A.-E.*, Journ. of Pathol. and Bakteriol. **1**, 187. 1893. — [15]) *Garrod, A.-E.*, zit. nach *Günther*[19]) S. 635 und *F. N. Schulz*[40]), S. 1333. — [16]) *Grosser, P.*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **44**, 320. 1905. — [17]) *Günther, H.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **105**, 89. 1911. — [18]) *Günther, H.*, eodem loc. **134**, 257. 1920. — [19]) *Günther, H.*, Die Bedeutung der Hämotoporphyrine in Physiologie und Pathologie. Lubarsch-Ostertag, Ergebn. d. allgem. Pathol. u. pathol. Anat. Jahrg. 20, Abt. 1, S. 608. 1922. (Hier sehr ausführliche Literaturzusammenstellung.) [20]) *Gutstein, M.*, Über einen Fall von Nephroroseïnurie. Zeitschr. f. klin. Med. **84**, 324. 1917. — [21]) *Hammarsten, O.*, Malys Jahrb. f. Tierchem. **22**, 423. 1891. — [22]) *Hammarsten, O.*, Skand. Arch. f. Physiol. **3**. 1892. — [23]) *Jaffé*, zit. nach *Ellinger*[9]) S. 892. — [24]) *Löffler, W.*, Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1919, Nr. 49, S. 1871. — [25]) *Mester*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**, 30. 1888. — [26]) *Mester* und *Rumpel*, Jahrb. der Hamburg. Staatskrankenanstalten, Jahrg. 1889, S. 36. — [27]) *Monro*, zit. nach *Günther*[19]) S. 635. — [28]) *Neusser*, zit. nach *Günther*[19]) S. 627. — [29]) *Otto, J.*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **33**, 559. — [30]) *Porcher* und *Hervieux*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 486. 1905. — [31]) *Riesser*, zit. nach *Ellinger*[10]) S. 892. — [32]) *Riva* und *Zoja*, zit. nach *F. N. Schulz*[40]) S. 1334. — [33]) *Roedelius* und *Schumm, O.*, Ärztl. Ver. Hamburg 21. X. 1913, ref. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2756. — [34]) *Roedelius* und *Schumm, O.*, Zeitschr. f. urol. Chirurg. **3**, 112. 1914. — [35]) *Roeßler, C.*, zit. nach *Ellinger*[10]) S. 891. — [36]) *Rosin, H.*, Über das Indigorot (Indigorubin) Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **123**, 550. 1891. — [37]) *Saillet*, zit. nach *F. N. Schulz*[40]) S. 1334. — [38]) *Salkowski, E.*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 286. 1891. — [39]) *Schölberg*, zit. nach *Günther*[19]) S. 635. — [40]) *Schulz, F. N.*, Harnfarbstoffe in Neubauer-Huppert, Analyse des Harns. **2**, 11. Aufl. 1913. — [41]) *Schumm, O.*, zit. nach *Günther*[19]) S. 619. — [42]) *Snapper, I.*, Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 19, S. 619. 1922. — [43]) *Snapper, I.*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 12, S. 567. — [44]) *Staal, Ph. J.*, zit. nach *Ellinger*[10]) S. 891. — [45]) *Stokvis, B. J.*, zit. nach *Ellinger*[10]) und nach *Günther*[19]) S. 627. — [46]) *Thiele*, zit. nach *Günther*[19]) S. 636. — [47]) *Zoja*, zit. nach *F. N. Schulz*[40]) S. 1325.

# Hemiatrophia adiposa der Zunge durch Entwicklungsstörung des Hypoglossuskerns.

Von
Prof. A. Simons.

Mit 7 Textabbildungen.

In der inneren Medizin gilt aus bekannten Gründen zur Zeit die Beschreibung eines Falles meist weniger als in der Neurologie. Trotzdem glaube ich auch an dieser Stelle aus meinem Sondergebiet einen solchen Beitrag liefern zu dürfen, denn erstens ist das klinische Bild der *Hemiatrophia adiposa* der Zunge. so möchte ich den Zustand nennen, klinisch und anatomisch noch nicht bekannt. Zweitens ist die Ursache hier eine Entwicklungsstörung des Hypoglossuskernes. Der *anatomische* Beweis für eine angeborene oder früh sich entwickelnde Kernerkrankung (infantiler Kernschwund, Aplasie. Hypoplasie, Gangliopenie, infantiler Bewegungsdefekt), die in die Gruppe der Heredodegenerationen oder Abiotrophien im Sinne *Gowers gehört,* ist aber sehr selten[1]) und für den Hypoglossuskern meines Wissens überhaupt erst einmal durch die musterhafte Untersuchung *O. Heubners* geführt worden.

Die 54jährige Frau, über die ich berichten möchte, lag vor 2 Jahren in der I. medizinischen Klinik. Hier wurde Colitis granularis und inoperables Ovarialcarcinom festgestellt. Die Wiedergabe der Krankengeschichte ist auch im Auszug überflüssig, da das innere Leiden für den neurologischen Befund gleichgültig ist. Bei der Untersuchung des

[1]) Vgl. dazu die neueren Zusammenfassungen von *Zappert,* über infantilen Kernschwund. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **5.** 1910; ferner *H. Vogt.* Infantile Beweglichkeitsdefekte im Bereiche der Hirnnerven. Handbuch der Neurologie **2**, 268. 1911. Die Kritik *Zapperts* wird m. E. dem geistreichen klinischen Entwurfe des Kernschwunds zu wenig gerecht. Der oft nicht zutreffende oder nicht beweisbare „Schwund", der sicher viel häufiger Aplasie oder Hypoplasie des Kerns ist, und andere differentialdiagnostische Schwierigkeiten verringern keineswegs die Leistung von *Möbius.* Manche Einwände *Zapperts* gelten wohl jetzt nicht mehr mit der von ihm geäußerten Bestimmtheit, sind aber hier nicht zu erörtern. In den letzten 13 Jahren ist nur noch ein Fall anatomisch untersucht, der aber ätiologisch nicht hierher gehört (*Buzzard, Brain* **33,** 508. 1911) und 10 Fälle mit Kernaplasie oder entsprechende Synonyma beschrieben. Klinisch werden natürlich viel mehr Fälle beobachtet — ich sehe selbst jährlich einige — doch hat ihre Veröffentlichung heute keine Bedeutung, weil die Symptomatologie nichts Neues bringt.

Nervensystems der Frau, die ich zufällig sah, fand ich nur eine leichte *Ptose* des rechten Lids mit kompensatorischer Anspannung des Frontalis, die nach ihrer bestimmten Angabe immer bestand und zeitweise z. B. bei Ermüdung zunehme und folgende Veränderung der *Zunge*, die gerade im Munde lag. Die rechte Hälfte war ein wenig dünner als die linke und zitterte gelegentlich fibrillär an einzelnen Stellen des Seitenrandes. An manchen Tagen fehlte das Zittern bei der Betrachtung. Der M. longitudinalis superior hob sich im ganzen Verlauf als kleinfingerbreites Bündel von der rechten Zungenhälfte etwas ab, also war diese magerer. Sonst sah man an der ruhenden Zunge keine besonderen Runzeln oder auffallende Furchen. Die *Form* der Zunge war im übrigen *vollkommen erhalten*. Die glatte, dünne Schleimhaut rechts spiegelte, links dagegen war sie stets dick belegt. Dieser ständige Unterschied war so stark, daß man fast an eine Atrophie der Schleimhaut dieser Seite denken konnte, wenn ihre Dicke beim Gesunden nicht so verschieden wäre. Alle Papillen waren normal, die Balgdrüsen beiderseits gleich stark entwickelt, das Foramen coecum von gewöhnlicher Tiefe. Beim Herausstrecken der Zunge, die dabei mit gerader, verschmälerter Spitze und ohne sonstige Krümmung durch Genioglossuslähmung nach der kranken Seite abwich, wurde die Atrophie deutlicher. Jetzt grenzte sich der obere Längsmuskel seitlich durch eine tiefere Längsfurche ab, ihr parallel zeigten sich einige Runzeln. Die Kranke konnte die vorgestreckte Zunge gleich rasch nach beiden Seiten, aber nicht völlig in den linken Mundwinkel bringen, die übrigen Seitenbewegungen im Munde waren frei, nach rechts aber etwas langsamer. Beim Wölben hinter die oberen Schneidezähne wich die Spitze etwas nach rechts ab und die gesunde Hälfte drehte sich unter stärkerer Spannung mehr nach vorn. Die *Vena ranina* war *auf der gesunden Seite kleinbleistiftdick* und *stärker geschlängelt, auf der kranken Seite erheblich dünner,* aber noch in den normalen Grenzen und weniger gewunden (Abb. 1).

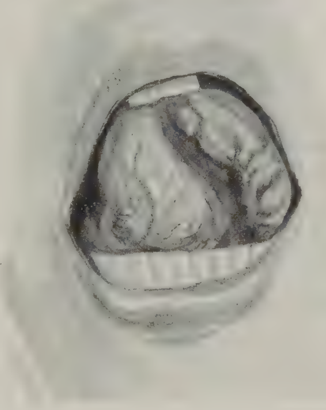


Abb. 1.

Sehr auffallend war der Farbenunterschied der Zunge auf beiden Seiten. Auf dem Rücken war er nicht genügend vergleichbar, da die linke Hälfte, wie erwähnt, stets dick belegt war. Rechts aber war die Muskelfarbe blaß, braunrot und überall *mit einem deutlichen, gleichstarken Stich ins Gelbe,* den ich an weit stärker atrophischen Zungen nie gesehen hatte, der nirgends beschrieben ist, und den ich mir deshalb

ebensowenig wie den Unterschied in der Venenfüllung erklären konnte. Die Unterfläche der Zunge zeigte auf der ganzen kranken Seite die eben geschilderte *Gelbfärbung*, auf der gesunden Seite die richtige Muskelfarbe. Der Farbenunterschied war stets gleich. Kehlkopf, Rachen, Mundschleimhaut boten keine Besonderheiten. Sprache, Schlucken, Kauen, Sensibilität und Geschmack waren völlig regelrecht. Elektrisch bestanden nur geringe quantitative Störungen auf der kranken Seite, sicher keine EAR. Die Konsistenz der Zunge war beiderseits ohne Unterschied und normal, die rechte Seite also bestimmt nicht schlaffer.

Diese Zunge hat der Kranken nie Beschwerden bereitet, „ich weiß nur, daß ich einen Schönheitsfehler der Zunge schon als Kind gehabt habe". Denn als sie 8 Jahre alt war, habe ihr ein Zahnarzt gesagt: „Du hast ja eine komische Zunge." Die Kranke war über mein Interesse an ihrem Munde ganz überrascht, „so viele haben mir in den Mund gesehen, aber keiner hat sich gewundert". Die merkwürdige Farbe war auch ihr nie aufgefallen.

Der gesamte übrige Befund am Nervensystem war regelrecht; nirgends Stigmata, besonders auch keine Muskeldefekte. Der Blut-Wassermann war negativ. Die normal geborene, vor dem Klimacterium nicht fette Kranke war nicht nervös belastet und hatte gesunde Geschwister. Eine Schwäche anderer Hirnnerven, besonders Ptose bei ihnen oder den Eltern war ihr unbekannt. Die übrige Anamnese bis zur Entwicklung der jetzigen Krankheit ist für den geschilderten Zustand belanglos.

Die Diagnose kongenitale Ptose war selbstverständlich. Ob die Zungenatrophie angeboren oder in den ersten Lebensjahren entstanden war, blieb wie so oft bei analogen Zuständen dieser und anderer Hirnnerven unentschieden. Dies gilt besonders für die Zunge, deren Veränderungen nicht immer gesehen und wenn sie nicht hochgradig sind oder den Patienten stören, oft nur zufällig entdeckt werden. Für die klinische Frage nach der Ursache der infantilen Beweglichkeitsdefekte ist die Feststellung, kongenital oder von selbst früh entstanden, gleichgültig, denn beides ist endogen und Folge eines Anlagefehlers des Kernes. Nach Anamnese und Symptomen mußte es sich aber hier um eine endogene Störung im Kerngebiet des Oculomotorius und Hypoglossus handeln. Es fehlten ja alle Ursachen für eine exogene Entstehung, die deshalb im einzelnen nicht besprochen zu werden brauchen, denn sie werden bei der Differentialdiagnose dieser Kernerkrankungen wohl von jedem Autor immer wieder erörtert, gegeneinander abgewogen und sind deshalb allgemeiner bekannt. Stets wird dann auch die Frage gestellt, ob die Atrophie des oder der befallenen Muskeln nicht auf einem Muskeldefekt beruht. Aber hier ist von einem Muskeldefekt der Zunge keine Rede. Die Atrophie ist ganz gering, die Form gut erhalten, und die Beweglichkeit nur wenig geschädigt. Dann spricht auch das fibrilläre

Zittern von vornherein gegen eine Myopathie oder einen Muskeldefekt. Aus diesen kurz gegebenen Erwägungen habe ich vor 2 Jahren die Kranke in meiner neurologischen Vorlesung als *Ptosis und Zungenatrophie durch kongenitale Kernhypoplasie* vorgestellt, doch müsse man noch das anatomische Ergebnis erwarten. Für die gelbe Farbe wußte ich, wie gesagt, keine Erklärung, für die verschiedene Füllung beider Venae raninae wurde eine angeborene Gefäßanomalie angenommen. Der fehlende Belag der kranken Seite beruhe wohl auf der Bevorzugung der rechten Seite beim Kauen, von der die meisten Menschen nichts wissen. Die Kranke meinte allerdings, sie brauche beide Seiten gleich stark, aber solche Versicherungen haben wenig Wert, besonders wenn für den objektiven Befund eine andere Erklärung kaum möglich ist.

Die Kranke verließ Ende des Jahres 1921 gebessert die Klinik und sollte ihren Krebs mit Strahlen behandeln lassen. Einige Wochen später ließ sie sich in der Frauenklinik (Geh.-Rat Prof. *Bumm*) aufnehmen, wo ihr zur Ze t der Uterus myomatosus entfernt war. Hier wurde ebenfalls dei Tumor gefühlt aber kein Krebs des Eierstocks, sondern des Darmes angenommen, weil ihr damals, dies hatte die Kranke in der Klinık nicht angegeben, auch die Adnexe mit entfernt worden waren. Dıe Verwechslung mit einem Ovarialcarcinom war also durchaus verständlich. Die Operation ergab Krebs der Flexura sigmoidea (carcinoma adenomatosum) und Periproctitis. Rectum und Flexur wurden entfernt. Die Sektion 3 Tage später ergab: Frische Operationswunde. Anus praeter., Defekt der Genitalien durch frühere Operation (1913), Fehlen der Flex. sigmoidea und des Rectum, Absceßnekrose des kleinen Beckens, Defekte in der hinteren Blasenwand, Cystitis necroticans, Milztumor (chronische Sepsis), Abbindung beider Ureteren, rechtss. Pleuritis adhaesiva, Pneumonie, Bronchitis, schlaffes Herz, Erweiterung des linken Ventrikels, Adipositas.

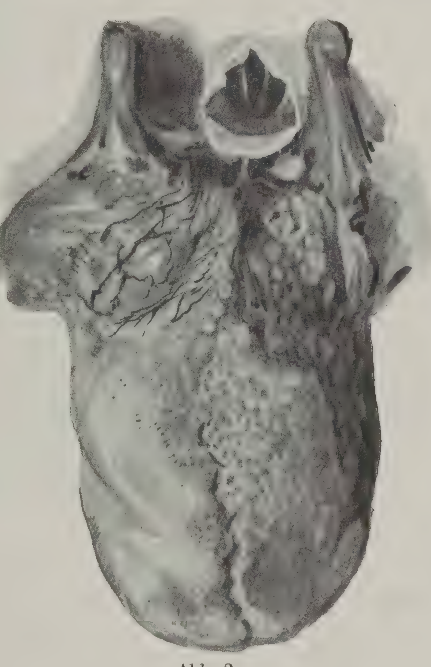
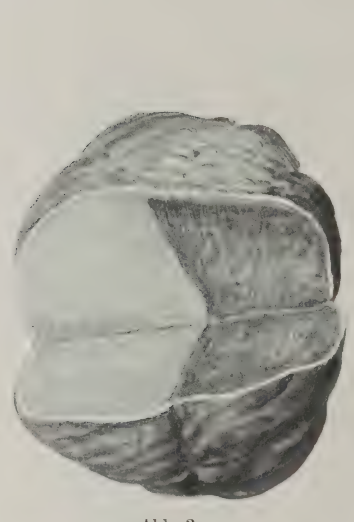


Abb. 2.

Die herausgenommene Zunge erschien durch die Blutleere wesentlich

gelber als im Leben. In der Konsistenz war beim gewöhnlichen Tasten kein deutlicher Unterschied zwischen beiden Seiten, auch eine Runzelung war nicht zu sehen. Stärkerer Fingerdruck blieb aber rechts im Gewebe stehen, und so ist die schräge Kerbe auf dem Zungenrücken (Abb. 2) künstlich entstanden. Auch der Größenunterschied der Zungenhälften entsprach nicht ganz dem Leben, in dem er bei ruhiger Zunge weniger deutlich war. Das früher beschriebene Verhalten der Schleimhaut bestand auch jetzt: rechts Schleimhaut glatt und dünn, Belag nur auf der gesunden Seite. Die Papillen und Drüsen zeigten auf beiden Seiten keinen Unterschied. An den Halsorganen fehlten Abweichungen. Auf



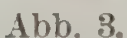


Abb. 3.

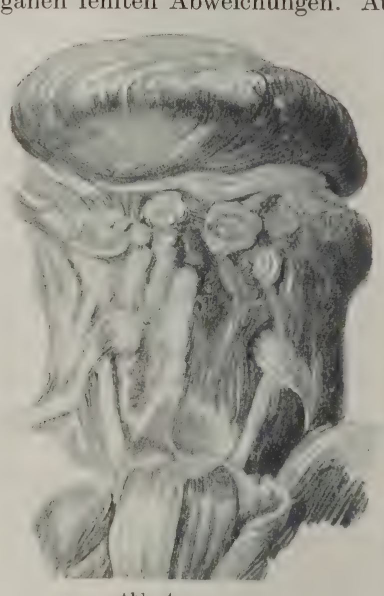


Abb. 4.

verschiedenen frontalen Durchschnitten durch die Zunge sieht man, daß die *gelbe Farbe,* die an der Ober- und Unterfläche der kranken Seite ohne Unterschied der Farbentärke überall gleichmäßig verbreitet ist, von *Fett* herrührt, dessen anatomischer Charakter (Infiltration oder Vakatwucherung) makroskopisch nicht zu beurteilen ist. Der auf dem Querschnitt etwas vorspringende Longitudinalis superior ist als etwas stärker gefärbter gelber Strang von gewöhnlicher Breite und etwa 3 mm Dicke deutlich sichtbar und springt eine Spur vor. Sonst ist der Querschnitt (Abb. 3), der etwas schematisch wiedergegeben ist und nach der Härtung auf der kranken Seite größer als auf der gesunden geschrumpften Zungenhälfte erscheint, gleichmäßig gelb. Das Fett schneidet scharf in der Mittellinie ab, die Schleimhaut ist beiderseits gleich hoch. Am Zungengrund sieht man kurz folgendes (Abb. 4): Alle vom Hypo-

glossus versorgten Muskeln in der Zunge sind gelb und atrophisch, besonders deutlich ist dies beim Hyoglossus, der fast als gelbweißer sehniger Strang erscheint, über ihn zieht links der Zungennerv von normaler Farbe und Stärke, rechts ist der Hypoglossus deutlich blasser, dünner, im ganzen Verlaufe flacher und erscheint vor seiner Auffaserung in dem Muskel undeutlich. Alle vom Trigeminus versorgten Muskeln sind intakt. Die Sublingualdrüse zeigt keine Besonderheiten.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt eine *gewaltige Vakatwucherung des Fettes*, also echten Fettgewebes *zwischen zahlreich vorhandenen, völlig normalen Muskelbündeln der kranken Seite.* Man sieht es

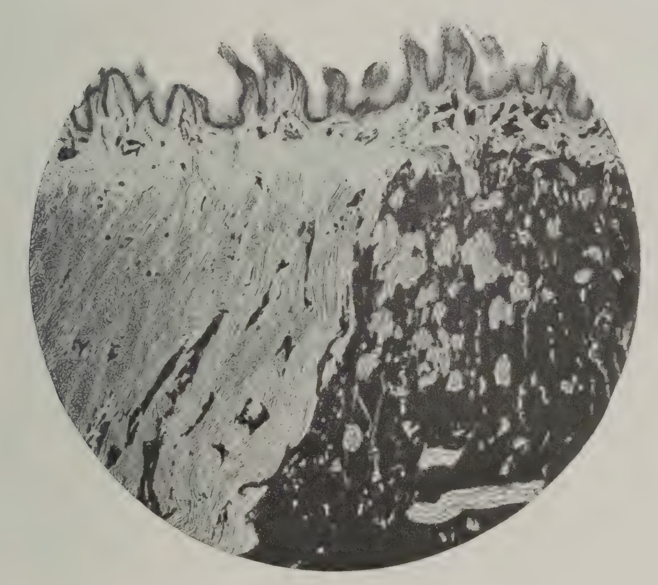


Abb. 5. Vergr. 8 : 1. Fettgewebe schwarz.

als kleine Träubchen, größere Inseln und längere Züge (Abb. 5). Die sensiblen und motorischen Endigungen wurden von *Max Bielschowsky* völlig normal befunden. Die gelegentliche Vermehrung der Muskelkerne im Sarkolemm ist bei dem Muskelschwund nicht weiter auffallend. Die Gefäße waren ohne Veränderungen.

Das Gehirn, das mir in wenig brauchbarem Zustande übergeben wurde, zeigte äußerlich keine Abweichungen, insbesondere nicht in Größe und Form der Medulla oblongata. Häute und Gefäße waren regelrecht. An der Schädelbasis ist der Obduzentin nichts Besonderes aufgefallen. Es konnte nur das Hypoglossusgebiet mikroskopisch untersucht werden. Die dort gefundenen Veränderungen dürfen aber hier wohl auch auf den Oculomotoriuskern übertragen und als anatomische Grundlage der

angeborenen Ptose der Kranken angenommen werden. Die mikroskopischen Schnitte wurden auch von *M. Bielschowsky*, wofür ich ihm herzlichst danke, begutachtet. Sein Befund lautet: „Der XII ist auf den vorliegenden Schnitten nicht auf der üblichen Transversalebene getroffen, sondern in einer schräg geneigten Horizontalebene. Auf der kranken Seite sind dann *ganz auffallende Veränderungen der motorischen Zellen*. Die noch vorhandenen Exemplare sind *atrophisch, arm an Fortsätzen, zeigen aber*

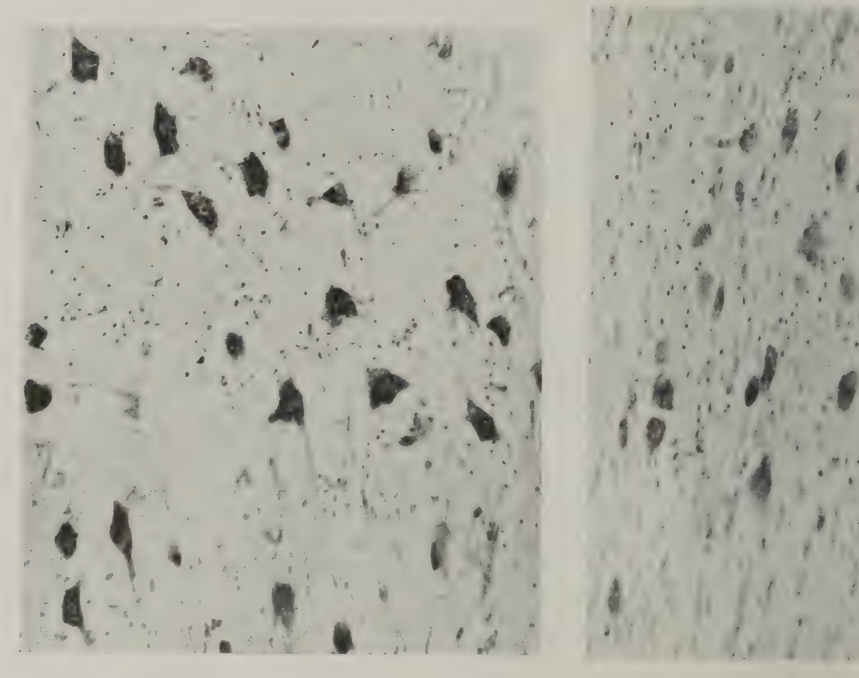


Abb. 6. Linker gesunder Kern. Abb. 7. Rechter hypoplastischer Kern.
Abb. 6 u. 7. XII Kern in schräg geneigter Horizontalebene getroffen. Nisslbild.

*einen gut erhaltenen Kern* und im verkleinerten Zellkörper deutlich die *arkyostichochrome Anordnung der Nisslkörper* (Abb. 6). An Zellen der erhaltenen motorischen Ganglienzellen der kranken Seite sind die Nisslkörperchen sehr nahe aufeinander gerückt, wodurch das Bild des sog. pyknomorphen Zustandes erzeugt wird. Auf Längs- und Querschnitten des *Nerven* zeigt sich auf der kranken Seite lediglich eine entsprechende *Querschnittsverminderung* des gesamten Nervenstamms, nur im mittleren Querschnittgebiete einzelner Bündel besteht eine leichte Vermehrung des perineuralen Bindegewebes. Die Nervenscheide ist überall intakt. Das Verhalten des mikroskopischen Bildes des XII Kernes deutet entschieden darauf hin, daß wir es hier *nicht* mit einem *progressiven Prozeß*

zu tun haben, sondern *mit einer wahrscheinlich schon im Fötalleben erfolgten echten Hypoplasie* des Kernes, bei der also schon die quantitative Anlage der Zellen und ihre Volumenentfaltung mangelhaft war. Man sieht im Präparate insbesondere auch *nichts, was auf einen zurückliegenden örtlichen Entzündungsprozeß* hindeutet. Zeichen einer retrogaden Degeneration, die nach vielen Jahren noch nachweisbar ist, fehlen durchaus, ebenso proliferative Vorgänge der Neuroglia. Das Kern- und Zellvolumen entspricht durchaus dem, was wir bei mangelhafter Anlage anderer Grisea sehen".

Das Urteil *Bielschowskys* bestätigt also die klinische Diagnose. Ein anatomischer Befund des Hypoglossuskerns bei diesem Zustande ist, wie eingangs gesagt, erst einmal von *O. Heubner*, allerdings ohne Nisslbild erhoben worden. Der makroskopische Befund an der Zunge erklärt wohl auch das Verhalten der Venen. Fett braucht weniger Blut als der Muskel, daher das kleinere Volumen der Vena ranina auf der kranken Seite. Die auffallend starke Vene der gesunden Seite hängt vielleicht mit dem Druck des Fettgewebes auf den Plexus zwischen beiden Venen zusammen, wodurch die eine mechanisch stärker gefüllt wurde.

Das Wesentliche der hier mitgeteilten Beobachtung sehe ich weniger in der anatomischen Feststellung einer kongenitalen, hypoplastischen Kernanlage, obwohl dies allein schon die Veröffentlichung rechtfertigt, sondern in der großartigen Fettwucherung, die klinisch und anatomisch ein eindrucksvolles, bisher unbekanntes Bild geliefert hat. Eine Vakatwucherung solchen Umfangs beweist gleichfalls, daß der Muskeluntergang zu einer Zeit sich entwickelt hat, in der das Fett noch diese Kraft des Wachstums besitzt, also in frühester oder mindestens in früher Lebenszeit. Es ist deshalb durchaus möglich, daß der durch das Fettgewebe bedingte Farbenunterschied der Zunge schon vor 46 Jahren dem Zahnarzt, der die Kranke auf die „komische Zunge" hinwies, aufgefallen ist. Diese Vermutung wird noch wahrscheinlicher, wenn man sieht, daß die Zungenatrophie der 54jährigen Frau, wenn die Zunge im Mund lag, erst bei genauer Beobachtung festzustellen und auch an der herausgestreckten Zunge nicht so deutlich war, daß sie anderen Untersuchern vorher auffiel. Diese Fettwucherung in der Zunge erinnert an die seltene, durch lokale Fettansammlung bedingte Schwellung der gelähmten Gesichtshälfte bei angeborener oder früh erworbener VII-Lähmung. *Oppenheim*[1]) hat einen solchen Fall, den ich selbst gesehen habe, abgebildet. Seitdem ist mir diese Erscheinung ab und zu begegnet. Dies Fett stammt allerdings nur vom Unterhautfettgewebe, weil die Gesichtsmuskeln, die sich aus dem Platysma ent-

---

[1]) Lehrb. d. Nervenkrankheiten, 1923, 7. Aufl., S. 756, Anm. und Fig. 292.

wickeln, Hautmuskeln sind und nicht wie Rumpf- und Gliedmuskeln durch Fascie von der Haut getrennt werden. Bei der Muskeldystrophie wuchert dagegen bekanntlich das Fettgewebe im Muskel, so wie es auch bei dieser Kranken aus anderen Gründen der Fall ist. Ich habe auch nach lange abgelaufener Poliomyelitis acuta lumbosacralis der Kinder bei operativen Eingriffen manchmal Fettwucherung nur in der Unterhaut gesehen. Die im einzelnen Falle so verschieden starke Reaktion des Fettgewebes auf den Untergang der Muskelfasern bei allen diesen Zuständen ist nach meiner Erfahrung ganz unabhängig von der Nahrungszufuhr und dem allgemeinen Fettpolster und zeigt, daß hier etwas sehr verwickeltes Persönliches vorliegt, für dessen Erklärung der größere Wachstumstrieb des Fetts in der Frühzeit oder Anlage zur Adipositas nicht ausreicht. Sonst wäre doch schon einmal eine solche Zungenveränderung bei angeborener oder infantiler Hypoglossuslähmung gesehen worden, und so lehrt die hier mitgeteilte Beobachtung wieder, daß der besondere Fall auch das Allgemeine ist.

# Über die akute infantile Nephropathie

nebst

## Vorbemerkungen zur Art der Harnausscheidungsstörungen in den verschiedenen Stufen des Kindesalters.

Von

Prof. **C. Noeggerath,** Freiburg i. B.

Wer die einzelnen Lebensalter auf Vorkommen und Art der Störungen der Harnausscheidungen und ihrer Organe nur oberflächlich betrachtet, wird vielleicht der Ansicht sein, daß jederzeit alles vorkommt. Schaut man aber genauer hin, so wird es bald klar, daß auch in dieser Beziehung die einzelnen Altersstufen ihr ziemlich scharf umrissenes pathognomisches Gepräge tragen. Das ist auch leicht verständlich; es handelt sich ja nur um einen Sonderfall des Auswirkens engster Beziehung zwischen Organ und Gesamtkörper. Mit anderen Worten, es bestätigt sich auch hier wieder die Berechtigung der heute in allen Zweigen der Medizin sich bahnbrechenden Bestrebung, von der, namentlich unter *Virchows* Einfluß, s. Zt. durchaus zu Recht in den Vordergrund gerückten Bewertung des erkrankten Einzelorganes loszukommen, um die Veränderungen des Gesamtkörpers für die Erklärung der „Krankheit“ voll zu berücksichtigen.

Empfängt doch die Niere vom Gesamtkörper Stoffe und Reize und gibt sie namentlich bei Krankheiten ihm reichlich zurück. Somit sprechen wir meines Erachtens vielfach auch besser von *Harnbildungs-* oder *Harnausscheidungsstörungen* statt von Nierenerkrankungen; und es wird ohne weiteres verständlich, daß in den einzelnen Lebensabschnitten die so entstehenden Krankheitsbilder voneinander verschieden sein werden; sind doch die inneren und äußeren Lebensbedingungen des Gesamtkörpers in den wechselnden Lebensepochen durchaus andere. Dazu kommt, daß es naturgemäß ein großer Unterschied ist, ob das noch wachsende — und zwar anfangs sehr rasch sich entwickelnde — Organ belastet wird oder das erwachsene, aber dafür auch durch mannigfache Erlebnisse schon veränderte.

Somit ist es im einzelnen nicht weiter erstaunlich, daß — um zunächst vom *gesamten Kindesalter* zu sprechen — die *arterio- und arteriolo-*

*sklerotischen Nephropathien* beim Kinde noch fehlen. Auch daß solche Erkrankungen selten sind, für die im Kindesalter die Ursachen selten angetroffen werden, ist verständlich: also z. B. die *Diabetesniere* oder die Quecksilbernephrodystrophien. Wenn letztere aber einmal gefunden werden, so ist ihre Ursache naturgemäß viel seltener eine beabsichtigte Vergiftung als das Überschreiten zulässiger Heilmitteldosen, vgl. z. B. die Fälle von *S. Rosenbaum* und von *Boyd* nach viel zu hochwertigen Sublimatinjektionen bzw. oralen Kalomeldarreichungen. Gegen die an sich recht hohen Quecksilber- und auch Neosalvarsandosen der Luestherapie ist auch die Säuglingsniere praktisch unempfindlich, wie die Funktionsprüfungen *Haassengiers* gezeigt haben.

Schon weniger erklärlich ist es, warum im Kindesalter die *chronischen Ausgangsformen* der akuten Nierenerkrankungen, die *Narbenstadien* im Sinne *Aschoffs* so große Seltenheiten sind. Sie kommen ja gelegentlich schon im Säuglingsalter vor (*Heubner*, *Finkelstein* u. a.). Hier mag, wie *Aschoff* meint, die bessere Regenerationsfähigkeit des kindlichen Gewebes mitspielen. Vielleicht handelt es sich auch in den — wie gesagt — seltenen Fällen des Vorkommens dieser Nephropathien um das Hineinspielen heriditär-konstitutioneller Verhältnisse. Dafür spricht das gelegentlich beschriebene familiäre Auftreten sowie Beobachtungen, die gerade in den letzten Jahren in der französischen (*Lancereau*, *Hutinel* u. a.) und anglo-amerikanischen (*Barber*, *Fairbanks* u. a.) Literatur sich mehren: die Beschreibung von Granularatrophien der Nieren, bei denen es zu ganz sonderbaren Verkümmerungen des Gesamthabitus (renal dwarfisme) der Kinder kommt, die — an stiller Urämie sterbend — ihre Pubertät nicht zu überleben pflegen.

Nur eine chronische Ausgangsform ist im Kindesalter nicht so ganz selten, ja hierfür fast pathognomonisch: *Heubners chronische Pädonephritis*, die wohl eine chronische Herdnephritis unter Bevorzugung der Glomeruli sein dürfte. An sich ziemlich unschuldig, steht sie schon seit *Heubner* wohl zu Recht im Verdacht, gelegentlich einmal, wenn auch erst im späteren Lebensalter, in eine der Schrumpfnierenformen übergehen zu können.

Ganz ungeklärt ist aber heute die außerordentliche Seltenheit solcher Nierenkrankheiten, für die die Ursachen im Kindesalter etwa ebenso häufig sind wie beim Erwachsenen: ich denke dabei vor allem an das *Amyloid der Nieren*, dann an die *Stauungsniere* und endlich an die *Urogenitaltuberkulose*. Vielleicht spielt bei der Seltenheit der Stauungsniere der Umstand eine Rolle mit, daß ganz offenbar die Kapsel der kindlichen Niere mindestens bis in das frühe Schulalter hinein noch wesentlich elastischer ist als beim Erwachsenen. Daß dem so ist, geht namentlich auch daraus hervor, daß die Kinder in diesem Alter bei akuten Nierenschwellungen (etwa infolge akuter hämorrhagischer

Nephritis) nicht über die beim Erwachsenen so charakteristischen kolikartigen Nierenschmerzen klagen (*Heubner*, eigene Beobachtungen).

Ich habe aus dem recht reichen Material an Harnausscheidungsstörungen meiner Klinik in den letzten 10 Jahren an eigner Beobachtung nur je zwei Fälle der beiden erstgenannten in Erinnerung. An Tuberkulose des Urogenitalkanals habe ich bei Säuglingen nur einen Fall gesehen; im späteren Schulalter ist sie etwas weniger selten. *W. F. Brasch* fand unter 532 operierten Fällen nur 2 = 0,4% unter 10 Jahren und 37 = 6,9% zwischen 10 und 20 Jahren.

Die Seltenheit der Stauungsniere im Kindesalter sollte im übrigen auch denen zu denken geben, die mit *Jehle* die orthotische Albuminurie auf Stauung zurückführen wollen.

Daß weiterhin die ja auch beim Erwachsenen seltene *Lipurie* im Kindesalter nur ganz vereinzelt vorkommt (Lit. in *Goebels* Übersichtsreferat sowie bei *Eckstein-Noeggerath*), beweist zum mindesten, daß sie nicht einfach aus der Lipämie erklärt werden kann; denn sie ist namentlich beim Säugling etwas sehr Häufiges. Bei der noch selteneren *Chylurie* (Literatur ebendort) liegen die Dinge ja noch komplizierter.

Sehr selten scheint endlich im Kindesalter die akute *Durchnässungs*-und *Erkältungsnephritis* zu sein, worin ich dem erfahrenen *Filatow* zustimme. Sie kommt aber — wenn auch sehr selten —, und zwar genau unter dem Bilde der Kriegsnephritis vor. Ich verfüge über zwei einschlägige Beobachtungen, beide bei Schulkindern der Nachkriegszeit (vgl. *Eckstein-Noeggerath* a. a. O.). Vielleicht ist aber die Häufigkeit dieser Erkrankung beim Erwachsenen auch nur eine scheinbare; denn schließlich ist sie bei ihm doch auch erst unter den so mannigfache Schädigung bergenden Bedingungen des Krieges eigentlich entdeckt worden und häufig aufgetreten.

Wenn somit schon das gesamte Kindesalter an dem mehr äußerlichen Maße der Häufigkeit gemessen seine Besonderheiten der Harnausscheidungsstörungen zeigt, so springen diese fast noch schärfer dann hervor, wenn man seine einzelnen Hauptabschnitte einander gegenüberstellt, von denen für unsere Zwecke der eine das *Schulkind* und etwa *das ältere Kleinkind* umfaßt, während der andere den *Neugeborenen, den Säugling und das junge Kleinkind* betrifft.

Bei dem *älteren Kinde* stehen — um damit zu beginnen — die *nervös bedingten, rein funktionellen Störungen der Harnausscheidung* ihrer Häufigkeit nach weitaus im Vordergrund. Ich meine da zunächst die *Enuresis*.

So wurden beispielsweise unter den jeweils 3000 Kindern der Kinderheilstätte auf dem Heuberg in Baden im Jahre 1921 7,7% Enuretiker beobachtet (*Gastpar*). Als man daraufhin die Aufzunehmenden etwas schärfer siebte, ging die Zahl im folgenden Jahre auch nur auf 6,6% herunter. (Persönliche Mitteilung des leitenden Arztes Dr. *K. Behm.*)

Die zweite, in diesem Alter häufige, nervös bedingte funktionelle Harnausscheidungsstörung ist die *orthotische Albuminurie.*

*Heubner* fand sie z. B. in 12% seines poliklinischen Materials, und er erwähnt eine englische schulärztliche Statistik mit 5% der Schüler.

Daß diese beiden Neurosen der Harnausscheidung eine so außerordentlich hohe Bedeutung für das spätere Kindesalter habe, ist demjenigen ohne weiteres erklärlich, der weiß, wie wenig das Kind in diesem Alter den Schädigungen nervöser Induktion und nervöser Traumen gegenüber gefestigt ist, Schädigungen, die sich gerade dann in Familie, Kinderschule und Schule besonders häufen.

Gegen diese funktionellen Läsionen treten also offensichtlich diejenigen Erkrankungen zurück, denen histologisch veränderte Organe zugrunde liegen.

Zunächst ist ein großer Teil der Träger von *Mißbildungen* oder *Geschwülsten* ja jetzt schon gestorben.

Was dann diejenigen Erkrankungen angeht, bei denen den pathologischen Anatomen mehr die Veränderungen der Niere, den Arzt am Krankenbett zum mindesten aber ebensosehr die Krankheitserscheinungen des Gesamtkörpers interessieren, also die Nierenerkrankung im engeren Sinne, und zwar namentlich ihre akuten Stadien, so sind sie in diesem Teil des Kindesalters dem Erwachsenen gegenüber offensichtlich und den vorhin genannten, rein funktionellen Störungen gegenüber fraglos seltener. Die Gründe hierfür sind leicht anzugeben: die Mehrzahl der in Betracht kommenden Erkrankungen ist an Epidemien gebunden; mit ihnen können sie allerdings zeitweise stärker in den Vordergrund treten. Dagegen haben die banalen Infekte ihre Rolle als Auslösungsursachen schwerer Erkrankungen dem Säuglingsalter gegenüber schon fast völlig ausgespielt.

Um auf Einzelheiten einzugehen, so beherrscht bekanntlich die *hämorrhagische Nephritis* die Szene.

Bei dieser Gelegenheit soll aber wiederholt betont werden, daß es sich auch beim Scharlach in weitaus der Überzahl der Fälle nicht um reine Glomerulitis und Capsulitis handelt, sondern daß gewöhnlich auch der tubuläre Apparat, nicht selten daneben das interstitielle Gewebe mit befallen ist.

Als Ursache kommt ja nach verbreiteter Ansicht in erster Linie der *Scharlach* in Betracht. Durchschnittlich kann man, auch nach meinem eigenen Material, in Krankenhäusern auf eine solche Nephritis bei etwa 10% der Scharlachfälle rechnen. In der freien Praxis steigt ihr Anteil auf etwa 20% (*Heubner*) und in manchen Epidemien noch viel höher. So erwähnt *Heubner* in seinem Lehrbuch eine norwegische Statistik mit 90% der Scharlachfälle.

Daneben spielen die anderen charakteristischen Infektionskrankheiten eine wesentlich geringere Rolle. Dagegen scheint man bisher den

Anteil der *Anginen* im Kindesalter unterschätzt zu haben. Wenigstens finden sich in der amerikanischen Literatur der letzten Jahre Statistiken, die eine sehr hohe Belastung nach dieser Seite hin erkennen lassen.

Namentlich beim Kleinkind, das sich ja im Alter der Schmierinfektion befindet, treten Erkrankungen der *Haut* (z. B. Impetigo oder Krätze) als Ursachen für die hämorrhagische Mischnephritis etwas mehr in den Vordergrund. Doch halte ich neuerdings hervortretende Bestrebungen, eine eigene Impetigonephritis abzugrenzen, für unberechtigt; denn weder klinisch noch pathologisch-anatomisch sind Abweichungen von der gewöhnlichen gemischten hämorrhagischen Nephritis festzustellen.

Die *interstitielle* Nephritis ist in diesem Alter offenbar recht selten. Eigentlich kommt lediglich die *blande*, nicht zur Vereiterung führende, durch Lymphocyteninfiltration bedingte Form einigermaßen erheblich in Betracht, da man sie gelegentlich im Anfang einer Scharlacherkrankung auf dem Sektionstisch nachweisen kann (*Reiche*, *Councilman*).

Die *tubulären Nephrodystrophien* oder *Nephrosen* sind ja — wenn man von den febrilen Albuminurien absieht — auch beim Erwachsenen ziemliche Seltenheiten. Immerhin soll bemerkt werden, daß die Mehrzahl der bisher klinisch und pathologisch-anatomisch sichergestellten typischen Nephrodystrophien gerade dem Kleinkindesalter und dem frühen Schulalter angehören (vgl. z. B. die Fälle von *Heubner* sowie *Volhard-Fahr*, *Noeggerath-Zondek*, *Eckstein-Noeggerath*).

Unter ihren Sonderformen ragt der Häufigkeit nach die *Diphtherienephrose* hervor. Sie ist doch offenbar nicht so ganz selten. In unserem Material fand sie sich in 18,5% der Fälle.

Zusammenfassend kommen wir also zu folgender Kennzeichnung der wesentlichen Harnausscheidungsstörungen der *älteren Stufe des Kindesalters: Im Vordergrund stehen durchaus die nervös bedingten funktionellen Abweichungen. Auf dem zweiten Plan sieht man, und zwar nur einzelne, mit Organveränderungen einhergehende Erkrankungen. Hier führt die hämorrhagische Mischnephritis; schon seltener sind die tubulären Nephrodystrophien, unter denen die Diphtherienephrose noch relativ am häufigsten ist. Auch die Cystitis und die Urogenitaltuberkulose spielen keine wesentliche Rolle.*

*Ganz selten sind die interstitiellen Nephritiden, unter denen eigentlich nur die lymphocytäre Form im beginnenden Scharlach sich etwas hervorhebt. Ebenso werden Mißbildungen und Geschwülste nur noch selten angetroffen. Dasselbe gilt besonders von den auf Stoffwechselstörungen beruhenden Erkrankungen, wie die Diabetesniere und die Nephrodystrophie bei dem Heubner-Herterschen intestinalen Infantilismus, von der ich bisher erst einen Fall gesehen habe.*

Ein ganz anderes Bild bieten die Harnausscheidungsstörungen des *Säuglings und des jungen Kleinkindes.*

Um dies zu verstehen, ist es nötig, mit ein paar kurzen Worten auf die besonderen Lebensbedingungen des Säuglings und jungen Kleinkindes sowie ihrer Harnausscheidung und ihrer Nieren einzugehen.

Den *Entwicklungsgang* der Niere und ihrer Nachflutorgane darzustellen, ist hier nicht der Ort. Nur an die hauptsächlichsten Führungslinien soll erinnert werden:

Von drei Orten aus müssen durchaus verschiedenartige Gewebe aufeinander loswachsen, um die Niere zu bilden: von der Aortenanlage die Gefäßsprossen, die zu den Wunderknäueln werden; aus dem nephrogenen Gewebe bilden sich um sie herum die *Baumann*schen Kapseln und daran anschließend der tubuläre Apparat: beides vereint wird durch Abbau, Umbildung und Neuaufbau von der Urniere zur Vorniere und endlich zur bleibenden Niere, nachdem die Uretherenknospen in sie eingedrungen sind. Endlich gewinnt der Urether sowohl wie Teile der alten Nierenanlage Beziehungen zu den Geschlechtsorganen.

Dieser ganze Entwicklungsgang ist so vielgestaltig, daß man, etwas banal ausgedrückt, eigentlich erstaunt sein kann, daß dies alles für gewöhnlich so gut ausgeht. Aber es ist auch verständlich, daß hierin vor allem die Vorbedingungen gegeben sind zur Entstehung der allerverschiedensten *Mißbildungen:*

Fehlen der Nieren und Verbildungen der Harnröhre sind räumlich gesehen die beiden Pole, zwischen denen die verschiedenartigsten Mißbildungen Platz haben, von denen ein recht großer Teil mit dem Leben mehr oder weniger unverträglich ist.

Auch die Mehrzahl der in Betracht kommenden *Nierentumoren* wird so erklärt. Ich denke da namentlich an den ganzen Komplex bösartiger Geschwülste, den wir nach *Völkers* Vorgang unter dem Sammelnamen: „Bösartiger Nierentumor" zusammenfassen.

*Steffen* fand unter 219 Fällen 168 in den ersten fünf Lebensjahren, davon 34 im ersten und 55 im zweiten Jahre. Die große Londoner Statistik *Mixters* zählt in dem Jahrzehnt 1901—1911 an malignen Tumoren der Nieren (und Nebennieren) 430 bei Kindern unter 5 Jahren und nur 127 in den weiteren 10 Lebensjahren.

Das *Adenosarkom* spielt dagegen praktisch gar keine Rolle:

*Fraser* fand unter 15000 klinisch beobachteten Kindern 7 Fälle. Über 7 Jahre ist es offenbar sehr selten.

Charakteristisch und die Diagnose erschwerend ist es für alle diese Tumoren, daß es erst relativ lange dauert, bis sie durch lokale und allgemeine Zeichen die Aufmerksamkeit auf sich lenken. Namentlich auch deshalb ist ihre Prognose so besonders ungünstig. Doch von diesen Abartungen soll ja nur nebenher die Rede sein, sondern in der Hauptsache von den *akuten Störungen der Harnausscheidung im Säuglingsalter.*

Soweit es sich hierbei um Störungen handelt, die mit anatomisch nachweisbaren Veränderungen in den Ausscheidungsorganen einhergehen, so treten in diesem Alter zwei Erkrankungen durchaus in den Vordergrund: die verschiedensten Formen *akuter Nephropathien* und die *Cystopyelonephritis.*

Über die Häufigkeit akuter Nephropathien im Säuglingsalter liegen nur wenige und auch nicht sehr überzeugende ältere Statistiken vor:

*Kiellberg* will unter 696 sezierten Säuglingen 126 mal — wie er schreibt, parenchymatöse — Nephritis, also in rund 18% seiner Säuglingssektionen, beobachtet haben. *Gulkewitsch* sah sie in 9% von 250 obduzierten Säuglingen.

Kennzeichnend ist es, und wie wir später sehen werden, auch verständlich, daß diese Zahlennachweise von pathologischen Anatomen herrühren und nicht von Klinikern stammen. Über die Cystitis später.

Die Häufigkeit der akuten Nierenerkrankungen im Säuglingsalter, die sich übrigens durchaus auch, und zwar auf Grund der Sektionen *Aschoffs*, mit den Erfahrungen an meinem eigenen Material der letzten 10 Jahre deckt, liegt fraglos in den *Besonderheiten der Säuglingsniere und des Säuglings selbst* begründet. Hierzu ein paar Worte:

Haben die Nieren die Fährlichkeiten ihrer fötalen Entwicklung überstanden, so sind sie bei ihrer Geburt etwa 11—12 g schwer (diese und die folgenden anatomischen Grundlagen sind entnommen bei *Gundobin, Külz, Vierordt*) und damit, auf das Kilogramm Körpergewicht berechnet, etwa doppelt so gewichtig als die des Erwachsenen. In ihnen wirkt aber noch ein dem fötalen fast gleich starker Wachstumsantrieb, der ihre Gewichtskurve während des Säuglingsalters parabolisch stark ansteigen läßt; sie wird somit der des gesamten Säuglingskörpers recht ähnlich: mit 3 Monaten hat sich das Nierengewicht fast um die Hälfte (nämlich auf 16,7—17,5 g) vermehrt, nach 5 Monaten etwa verdoppelt (auf 22,3—22,5 g), nach einem Jahr verdreifacht (auf 33,6 g).

Im einzelnen zeigt es sich, daß — wie zu erwarten — namentlich der funktionierende Anteil der Niere, die Rinde, besonders ausgiebig wächst.

Die Dicke der Rinde beträgt beim Neugeborenen nach *Külz* 1,7 mm, bis zum 5. Monat 2,4 mm, mit $10^1/_2$ Monaten 4,2 mm. Dieses Wachstum betrifft sowohl die *Glomeruli wie die Harnkanälchen.* Hierüber ist folgendes bekannt:

*Mittlere Durchmesser der peripheren und zentralen Glomeruli in $^1/_{1000}$ mm sowie Verhältniszahlen der Dichtigkeit ihrer Lagerung in der kindlichen Niere (nach den Zahlen von L. Külz).*

| Lage der Glomeruli in der Rinde | Neugeborene | | Säuglinge | | | | $1^1/_4$ Jahr | $2^1/_4$ Jahr | 12 Jahre | 16—23 Jahre |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1. Tag | 9. Tag | $2^1/_2$ Mon. | 5 Mon. | 7 Mon. | $9^1/_2$ Mon. | | | | |
| Peripher . . . | 99 | 97 | 107 | 110 | 121 | 129 | 132 | 157 | 192 | 213—237 |
| Zentral . . . . | 138 | 135 | 139 | 138 | 140 | 139 | 143 | 158 | 192 | 219—237 |
| *Verhältnis der Dichtigkeit* der peripheren zu den zentralen Glomerulis . . | 3 : 1 | 2,2 : 1 | 2 : 1 | 1,8 : 1 | 2 : 1 | 1,4 : 1 | 1,3 : 1 | 1 : 1 | | |

Also während der ersten Lebensjahre ungefähr bleiben die in den zentraleren Rindenabschnitten gelegenen Glomeruli unverändert gleich groß, um erst dann zu wachsen (oberste Querreihe der Tafel). Ganz anders die peripher gelegenen, die natürlich die junge, wachsende Generation darstellen. Sie erreichen erst bei Abschluß der uns interessierenden Periode — mit $2^1/_4$ Jahren — die Größe der zentralen (mittlere Querreihe). Ferner (unterste Querreihe) liegen die jungen, kleineren peripheren Glomeruli beim Neugeborenen wesentlich dichter als die zentralen, so daß anfangs ihrer 3 auf einen zentralen im gleich großen Rindenabschnitt kommen. Erst beim älteren Kleinkind liegen die äußeren und inneren Glomeruli gleich dicht.

Letzteres bedeutet natürlich, daß in dieser ersten Zeit sehr viel weniger Raum um jedes einzelne Nierenkörperchen vorhanden ist. In diesen Raum wachsen dann — die *Baumann*schen Kapseln auseinander drängend — die sich immer mehr verlängernden und somit sich stärker aufknäulenden Tubuli. Sie haben dort anfangs so wenig Platz, daß sie zunächst nierenkapselwärts die Glomeruli überlagern und somit von etwa der 9. Woche ab in ihrer Gesamtheit den Cortex corticis bilden.

Im ganzen also ein gewaltiges Wachsen der funktionierenden Nierenelemente in diesem Zeitabschnitt.

Welches sind nun die *Ansprüche*, die an diese — mit sich und ihrem Wachstum schon genügend beschäftigen — Nieren gestellt werden und welches sind ihre *Leistungen*[1])?

Die *Ansprüche* sind teils wesentlich höher als beim Erwachsenen, teils kommen sie diesen etwa gleich, teils sind sie niedriger. Am ausgeprägtesten ist die Überbelastung des *Wasserwechsels:*

Bekanntlich beträgt die tägliche Flüssigkeitsaufnahme des Säuglings jenseits der ersten Lebenstage etwa $^1/_5$ bis $^1/_7$ seines Körpergewichts. Auf das Kilogramm berechnet, würde das rund die 3—6fache Belastung des normal lebenden Erwachsenen bedeuten. Aber die Leistung der Niere selbst kann ja natürlich nur aus ihrer Harnbildung geschlossen werden:

Die Harnmenge beträgt auf das Kilogramm Körpergewicht bezogen in Durchschnittswerten beim Säugling 95—145 ccm, beim Kleinkind 50—70 ccm, um beim älteren Kinde allmählich auf den Wert des Erwachsenen, — 40 ccm, — herunter zugehen. (Daten bei *Vierordt.*)

Das heißt also, der Säugling scheidet $2^1/_2$—3 mal so viel Harn aus als der Erwachsene. Dies mit den oben mitgeteilten Zahlen der Wasseraufnahme verglichen, weist schon darauf hin, daß beim Säugling die übrigen Ventile zur Abgabe überflüssigen Wassers: Haut, Lungen, Darm besonders gut funktionieren.

---

[1]) Es kann sich bei den folgenden Ausführungen natürlich nur um Stichproben unter Verwendung neuerer Arbeiten handeln.

Für diese extrarenale Ausscheidung nahmen *Rubner* und *Heubner* etwa 33% der Gesamtausscheidung an. *Stransky* und *Weber* fanden in Erweiterung früherer Arbeiten nicht nur höhere Werte, sondern, was besonders wichtig erscheint, sehr *große individuelle Unterschiede dieser extrarenalen Ausscheidung* bei einzelnen Säuglingen: Ihre Zahlen schwanken zwischen 50 und 75% der Gesamtwasserausscheidung.

Auch über die hier mitwirkende Arbeit der *Vorflutniere*[1]) des Säuglings sind wir, im Anschluß an Mitteilungen von *Lust* u. a., namentlich durch die Untersuchungen *Romingers* und seiner Mitarbeiter etwas besser unterrichtet:

Während bekanntlich der Erwachsene einen gleichmäßigen Rhythmus von Flut und Ebbe im Tagesablauf seiner Blut-Wasserbewegung zeigt, findet sich beim Säugling ein fortwährendes Auf- und Abrollen von Wasserwellen im Blute. Weiterhin zeigt, wenn man Versuche an Tiermuskeln und Beobachtungen an menschlichem Blut verallgemeinern darf, das wasserbildende Gewebe des Säuglings die Eigentümlichkeit, an sich etwas hydrophiler zu sein als das des Erwachsenen und außerdem eine wesentlich schnellere Aufsaugungsfähigkeit zu besitzen, beides Eigenschaften, die ganz offenbar mit den schon von *Czerny-Keller* in den Vordergrund gerückten und neuerdings von *Finkelstein* und seiner Schule besonders betonten Besonderheiten der Quellbarkeit wachsender Gewebe im engen Zusammenhang stehen.

Vom Standpunkt der Niere aus betrachtet bedeutet diese energische Aufsaugung in die Gewebe der Vorflutniere sicher eine Art Schutz; die Unregelmäßigkeit der Hydrämiekurve des Säuglings wird hierdurch wohl, bis zu einem gewissen Grade wenigstens, gedämpft, so daß das Wiedereinströmen des nunmehr mit harnfähigem Material beladenen Wassers ins Blut zum Zwecke der endlichen Elimination durch die Nieren doch wohl ziemlich gleichmäßig vor sich gehen dürfte.

Was ferner die Belastung des Säuglingskörpers mit *Eiweiß* und *Salzen* anlangt, so ist sie mindestens während der Ernährung mit Frauenmilch und dann auch so lange einigermaßen erheblich verdünnte Milch gereicht wird, nicht unwesentlich geringer als die des Erwachsenen bei gemischter Nahrung; später kommt sie ihm etwa gleich. Auch sei daran erinnert, daß die Milchnahrung eine praktisch purin- und kreatinfreie Kostform darstellt.

Im einzelnen kann man dann auch für die Salze — wenigstens für das Kochsalz (*Stransky* und *Weber, Ohlmann*) — und den Harnstoff (*Stransky*) ähnliche Verhältnisse annehmen, wie sie soeben für die Wasserbewegung in der Vorflutniere beschrieben wurden. Wenigstens hat *Stransky* mit seinen Mitarbeitern gezeigt, daß die Anziehungskraft der Gewebe hierfür im Säuglingsalter so groß ist, daß der Harnstoff

[1]) Ich wende den Ausdruck *Vorflutniere* an Stelle von *Vollhards* „*Vorniere*“ an, weil dieser Name schon entwicklungsgeschichtlich festgelegt ist. Von den Papillen abwärts sprechen wir von *Nachflutorganen*.

beispielsweise nicht als Diureticum wirkt. Meiner Ansicht nach eben deshalb nicht, weil er in so kleinen Mengen wieder ins Blut abgegeben wird, daß der eigentlich diuretische Reiz fortfällt.

Nebenbei gesagt, scheint mir *Stranskys* Ansicht, daß dieser Reiz dadurch zustande kommt, daß im Sinne *Jungmanns* aus den Geweben auf nervösen Leitungsbahnen Meldungen an die Niere gelangen, zum mindesten nicht notwendig.

Am wesentlichsten für die Arbeit der Nieren ist ja das direkte Angebot des Blutes an Abfallstoffen an sie. Hierzu ist zu sagen, daß nach vielfachen Untersuchungen der Gehalt des Säuglingsblutes an *Reststickstoff* (*Schloss*, *Goebel*, *Noeggerath*, *Meyers* und *Chapin*, *Wilcox* und *Lyttle* u. v. a.), *Harnstoff* (z. B. *Wilcox* und *Lyttle*), *Kreatinin* (ebendort) und *Kochsalz* (z. B. *Scheer*, *Schoenfeld* u. a.) dem des Erwachsenen entspricht. Mit diesem Angebot vermag nun die Niere schon des jungen Säuglings im wesentlichen genau zu verfahren wie die des Erwachsenen. So ist beispielsweise das Verhältnis des Reststickstoffes im Blute zu dem im Harn (nach den Ausführungen von *Stransky* und *Bállint*) dem des Erwachsenen entsprechend: Bei der so N-armen Brustnahrung beträgt es 49,5%, beim Flaschenkind 66,5%.

Die Leistungen, die durch physikalische Methoden nachweisbar werden, sind wenigstens zum Teil ebenfalls als wohlausgebildet zu bezeichnen: dies gilt in erster Linie von der *Verdünnungsfähigkeit*. Sie ist eine absolut vollkommene, wenn man bedenkt, daß bei einem spezifischen Gewicht des Blutes, das dem des Erwachsenen gleichkommt, vom Säugling ein Harn geliefert wird, dessen spezifische Gewichte denen des bei Diabetes insipidus ausgeschiedenen entsprechen.

Die *Konzentrationskraft* ist dagegen nicht so ohne weiteres klarzulegen: Bei vorsichtigen Durstversuchen, die aus anderen therapeutischen Gründen heraus angestellt wurden, gelang es mir niemals, zu so hohen spezifischen Harngewichten zu kommen, wie wir sie bei den Konzentrationsversuchen des älteren Kindes oder Erwachsenen zu sehen gewohnt sind. Erst die viel energischeren Wasserentziehungen durch das immer wiederkehrende Erbrechen bei Pylorospastikern ließen etwas höhere Werte bis 1026 entstehen. Seitdem sind aber durch *Bessau* und seine Schüler bei den extremen Austrocknungen, wie sie die Cholera infantum mit sich bringt, Werte bis zu 1040 und darüber beschrieben. Hiermit ist also nachgewiesen, daß die Säuglingsniere an und für sich in der Lage ist, einen ebenso hoch konzentrierten Harn zu liefern wie die des Erwachsenen, daß aber als Vorbedingung hierzu schwerste Erschütterungen des Gesamtstoffwechsels, namentlich starke Bluteindickungen, nötig sind, die die normale Lieferung dünnen Harns hintertreiben. *Der übliche Konzentrationsversuch muß hier natürlich versagen.* Auch der Versuch, durch *Kochsalz* oder *Harnstoffgaben* den Säuglingsharn hoch-

zutreiben, mißlingt infolge der hohen Saugkraft der Gewebe wie oben ausgeführt.

Aber auf einem anderen Weg läßt sich der Beweis guter Konzentrationskraft wenigstens für eine Teilfunktion führen: Als eine Besonderheit der Leistung der Säuglingsniere ist seit *Pfaundlers* erster Feststellung der hohe Aminosäurengehalt des Harns der Säuglinge (er übertrifft den des älteren Kindes und Erwachsenen um ein Mehrfaches) stets mit Recht angesehen worden. Dies ist ein vollgültiger Beweis guter Konzentrationsarbeit. Gewiß hat *Stransky* recht, wenn er auf den Gegensatz der abnorm salzarmen Ausscheidung auf der einen Seite und der hohen Aminosäurenwerte des Harns auf der anderen Seite hinweist. Ich kann ihm aber nicht folgen, wenn er hieraus etwa im Sinne *Ashers* das Recht ableitet, gegen die Theorie der Resorption in den Tubulis sich auszusprechen. Aus Versuchen, die am Gesamtkörper angestellt sind, werden wir wohl niemals bindendes Material für oder gegen diese Theorien beibringen können. Gerade in den letzten Jahren hat aber *v. Möllendorf* mit seinen vitalen Färbungen im Tierexperiment so schlagende Beweise für die Resorptionstätigkeit der Tubuli erbracht, daß ich meinen möchte, diese Frage sollte auch für die Kliniker zunächst einmal in diesem Sinne als geklärt betrachtet werden.

*Fassen wir das Gesagte kurz zusammen, so verfügt also der Säugling über eine Niere, die im wesentlichen gut funktionsfähig ist, die aber in stärkstem Wachstum sich befindet; sie ist wenigstens durch Wasser sehr stark belastet, und bei ihr sind endlich die Einwirkungen der Vorflutniere im belastenden und schützenden Sinne besonders eindrucksvoll.*

Welchen *Schädlichkeiten* ist nun die Niere solch junger Kinder ausgesetzt? Infekte, Ernährungs- und Stoffwechselstörungen sowie Pflegeschäden im weiteren Sinne sind die drei hauptsächlichen Schädlichkeiten in diesem Alter. Unter den Infekten sind es zu Beginn des Lebens namentlich die eigentlichen Sepsiserreger, die vom Nabel, den respiratorischen Organen, dem Mittelohr, der Haut, vielleicht auch einmal vom Darm aus einbrechen können. Schon dann, aber namentlich späterhin treten dann diejenigen Infekte beim Säugling in den Vordergrund, die man als grippöse, und zwar beim älteren Kinde und dem Erwachsenen als banale zu bezeichnen sich gewöhnt hat. Unter ihren Erregern spielen fraglos die Pneumokokken eine hervorragende Rolle.

Was ist von all diesem als Schädlichkeit für die Niere in erster Linie als bedeutungsvoll anzuerkennen? Meiner Ansicht nach treten entgegen der Erwartung die Ernährungsstörungen stark zurück. Eigentlich kann man ihren Zusammenhang mit Sicherheit nur beim kindlichen Skorbut, der *Möller-Barlow*schen Krankheit nachweisen, und zwar aus der Genese sowohl wie aus dem Behandlungserfolg der für diese Erkrankung pathognomischen Harnblutungen. Sonst aber scheinen mir die Stoff-

wechselschädigungen der Niere nicht hoch angerechnet werden zu dürfen.

Als Beweis für diese Ansicht mögen folgende Erwägungen dienen: Bei zwei Gelegenheiten werden die Nieren des Säuglings durch eine auf Stoffwechselschädigung beruhende stärkste Umstimmung des Blutes in Mitleidenschaft gezogen: Kurz nach der Geburt und dann später jeweils beim Eintreten einer Cholera infantum oder alimentären Intoxikation, wie wir die Krankheit jetzt nennen. Die eine der wesentlichen Blutveränderungen ist in beiden Fällen dieselbe: das Blut ist eingedickt (für die Neugeborenen zuerst durch *F. Rott*, für die Cholera infantum u. a. durch *Rominger* nachgewiesen). Bei der Cholera infantum ist es zudem acidotisch. Ob dies auch für das Blut des Neugeborenen gilt — wie *Ylppö* annahm —, ist neuerdings wieder fraglich geworden. Was ist die Folge? In den reinen Fällen, wie wir sie besonders beim Neugeborenen sehen, nichts anderes als nicht einmal sehr hochgradige Albuminurie, die sich gelegentlich zur Cylindrurie verdichtet. Bei der alimentären Intoxikation finden sich dann noch — von den uns hier interessierenden Störungen — Leukocyten und gelegentlich Blut im Harn. Beim Neugeborenen findet der pathologische Anatom die Niere regelmäßig, bei der Cholera infantum zum mindesten öfters mikroskopisch unverändert. Es handelt sich also in diesen Fällen trotz schwerster pathologischer Beanspruchung um rein funktionelle Störungen.

Gewiß zeigt die Sektion in den Nieren alimentär Intoxiierter auch manchmal Veränderungen des glomerulo-tubulären Apparates und auch der Interstitien; aber da ist zu bedenken, wie häufig diese Erkrankung nur der Ausdruck eines Infektes, etwa des respiratorischen Traktus, ist, oder dieser am Schluß hinzukommt. D. h. also, daß diese echten nephritischen Veränderungen auf diese Infekte zu beziehen sind.

Auch die Häufigkeit mehr oder weniger rein *tubulärer* Veränderungen im Säuglingsalter — sie kommen meiner Erfahrung nach wohl niemals wieder so häufig vor wie in diesem Lebensabschnitt — spricht nicht gegen die infektiöse Ätiologie. Man bedenke die Bedeutung, die die Pneumokokken in diesem Alter haben und daß gerade sie fraglos in der Pathogenese und doch wohl auch in der Ätiologie der tubulären Nephrodystrophie eine wesentliche Rolle spielen. Gelegentlich glückt es, solche Nieren mit Pneumokokken vollgepfropft zu sehen. *Bohnenkamp* hat z. B. einen solchen Fall unseres Materials aus dem *Aschoff*schen Institut veröffentlicht.

Endlich wird wohl niemand die erstaunliche Häufigkeit der verschiedenen Formen *interstitieller* Nephropathie[1]) im Säuglingsalter anders

[1]) Ihre einzelnen Formen sind durch *Aschoff* in seinem Lehrbuch eingehend und übersichtlich dargestellt.

als durch ihre infektiöse Entstehung erklären wollen. Im Anfang des Lebens handelt es sich um richtige septische Nieren in ihren verschiedenen, hier nicht näher zu charakterisierenden Formen, die ja in engster Mischung mit Veränderungen namentlich des tubulären oder auch des glomerulären Apparates so häufig auftreten, wie niemals später wieder im Leben. In den späteren Monaten spielen auch hier wohl die Pneumokokken eine Rolle mit.

Endlich darf man für die Behauptung der wesentlichen Bedeutung der infektiösen Schädigung der Nieren in diesem Alter wohl noch einen Analogieschluß mit heranziehen: Ich meine die Häufigkeit der früher als Furunkel bezeichneten Schweißdrüsenabscesse bei irgendwie geschwächten Säuglingen. Ist doch jede Schweißdrüse ein etwas vereinfachtes Abbild eines glomerulo-tubulären Apparates.

Abschließend sei dann noch der Häufigkeit der *Cystopyelitis* in diesem Alter gedacht. *Göppert* nennt sie mit Recht geradezu eine Volkskrankheit. Er fand sie bei 1,1—1,2% seiner Sprechstundenpraxis; in den Kliniken machen sie einen wesentlich höheren Prozentsatz aus.

Der Ursachen für ihr häufiges Auftreten sind viele: Im Grunde genommen handelt es sich um ein Zeichen der Immunitätssenkung. Dazu kommen Pflegeschäden, so das saugrohrähnliche Eintauchen der männlichen Harnröhre in den Kotbrei der Windel und dann anatomische Gründe wie die Kürze der Urethra, die auch beim männlichen Kinde, wenigstens der ersten Monate, kürzer ist als beim erwachsenen Weibe, endlich Harnstauung in den ampullenartig aufgetriebenen Abschnitten der Harnleiter oberhalb ihrer in diesem Alter physiologischen Engen. Dies alles kann zu der meiner Annahme nach wohl häufigeren aufsteigenden Cystopyelitis führen; in manchen Fällen kommt es aber auch zu der — nach der Meinung vieler Autoren — häufigeren absteigenden Form.

Somit wären die wesentlichen anatomisch nachweisbaren Veränderungen des Urogenitalapparates des Neugeborenen und Säuglings besprochen und — von den Mißbildungen und Geschwülsten abgesehen — in erster Linie durch Infekt oder Pflegeschäden erklärt.

Ich wende mich nunmehr den *funktionellen* Störungen der Harnausscheidung in dieser Altersklasse zu. Hier finden wir gerade die umgekehrten Verhältnisse wie beim einleitend geschilderten älteren Kinde: In dieser jüngeren Stufe sind gerade die *nervös* bedingten funktionellen Ausscheidungsstörungen recht selten. In Betracht kommen eigentlich nur *Blasen-Sphincterkrämpfe;* teils werden sie auf der Basis der spasmophilen Anlage als sogenannte Sphinctertetanie durch irgendwelche peripheren Reize ausgelöst, teils können sie aber auch bei einigermaßen dauernden Reizen von der Urethra aus entstehen, so z. B. durch die kleinen Ulcera, die zuerst *Bokay* am Urificium externum der männlichen Urethra beschrieb.

Eine wesentlich größere Bedeutung haben aber beim Säugling ganz im Gegensatz zum älteren Kinde die durch *Stoffwechselstörungen* bedingten funktionellen Störungen der Harnbildung, auf die wir zum Teil schon soeben hingewiesen hatten. Ich erinnere an die Albuminurien der Neugeborenen, denen der harnsaure Infarkt noch angefügt sei.

Offenbar handelt es sich bei ihm um eine Folge der durch weitgehende Zerstörung von Leukocyten frei gewordenen Überschwemmung von Purinkörpern in Verbindung mit den schlechten Löslichkeitsverhältnissen des stark eingeengten Harns in diesem Orte. Auch bei älteren Säuglingen sehen wir ihn gelegentlich; dann stammen die Zerfallsprodukte aber aus den zerfallenden Körperzellen Dekomponierter.

Weiterhin sei der schwersten Ernährungs- und Stoffwechselstörungen: der Atrophie und der Cholera infantum gedacht, wobei wir nicht nur sämtliche denkbaren Harnzeichen, sondern auch erhöhten R.N.Gehalt im Blut (*Bessau* u. a.) und im Lumbalpunktat (*Nobecourt* u. a.) finden können, ohne daß in reinen Fällen der pathologische Anatom Veränderungen in der Niere nachweisen kann.

*Zusammenfassend also bietet das Säuglings- und frühe Kleinkindesalter ein ganz anderes Bild der Harnausscheidungsstörungen, als wir es beim älteren Kinde kennengelernt haben. Im Vordergrund stehen, ihrer Häufigkeit nach, die Erkrankungen mit pathologisch-anatomisch nachweisbaren Veränderungen: Cystopyelitis, die verschiedenen Formen akuter Nierenerkrankungen, dann kommen die funktionell bedingten Störungen, bei denen aber Stoffwechselstörungen die wesentliche Rolle spielen, und endlich sind Mißbildungen und Geschwülste zu nennen.*

Die exakte *Diagnose* der akuten Störungen — von denen allein hier gesprochen werden soll — gelingt meist dem pathologischen Anatomen viel leichter als dem Arzte am Krankenbett. Können doch alle sogenannten Nierenzeichen, die wir klinisch festzustellen oder im Laboratorium aufzudecken suchen, trügen.

Im einzelnen ist das *Präödem* oder das *Ödem* in diesem Alter außerordentlich vieldeutig: Wir kennen da ein noch sehr wenig geklärtes kongenitales idiopathisches Ödem. Manche Mißbildungen können teils direkt, teils etwa durch Druck auf die großen Gefäße des Leibes Ödem hervorrufen. Vor allem aber sind die alimentär oder konstitutionell bedingten Wasseransammlungen im Körper etwas so Häufiges, daß die Kinderärzte eigentlich ein wenig erstaunt waren, welches Interesse die Hungerödeme des Krieges beim Internisten erweckten.

Ebenso irreführend sind die Untersuchungen des *Blutes* und des *Lumbalpunktates*: Finden sich doch in beiden, wie schon erwähnt, bei den schweren Ernährungsstörungen, wenn auch nicht immer, zum Teil recht hohe Reststickstoff- oder Harnstoffwerte. Auch die Schwankungen

des Wassergehaltes im Blut sind nicht eindeutig: Die Cholera infantum geht mit starker Bluteindickung einher, bei der Atrophie kann es gelegentlich zu Verwässerung kommen. Völlig aussichtslos erscheint es nach allem, was vorher gesagt worden ist, den Verdünnungs- oder Konzentrationsversuch heranzuziehen. Ebenso mißlich liegen die Verhältnisse bei etwaigen Belastungsversuchen mit Kochsalz oder Harnstoff. Endlich spielt die diffuse glomeruläre Nephritis eine so geringe Rolle, daß auch die — an sich technisch nicht übermäßig schwierige — Blutdruckbestimmung praktisch bedeutungslos ist.

Auch von den *unmittelbaren Nierenzeichen* ist kein einziges stichfest: Die *Albuminurie* ist höchstens zu verwerten, wenn sie wirklich einmal hochgradig ist. Meist handelt es sich aber wohl um geringere Mengen Eiweiß; gerade bei der häufigen interstitiellen Nephritis versagt dann häufig die Regel, daß ein höherer Albumingehalt, als den *Leukocyten* entspricht, für Nephritis und gegen Cystitis spricht.

Dagegen hat mich in allerdings erst wenigen Fällen eine weitere Differenzierung der weißen Blutkörperchen, als sie bisher im Harnsediment vorgenommen zu werden pflegt, weitergebracht: der sichere Nachweis nicht allzu vereinzelter *Lymphocyten* im gefärbten Bodensatz scheint mit einer ziemlichen Sicherheit für interstitielle Nephritis zu sprechen.

Von den *roten Blutkörperchen* hörten wir ja schon, daß sie bei der *Barlow*schen Krankheit und bei der Intoxikation ohne wesentliche Nierenveränderungen ausgeschieden werden können. Dazu kommt noch, daß gar nicht so selten im Säuglingsalter die von *Finkelstein* sogenannten monosymptomatischen Harnblutungen auftreten. Es handelt sich dabei um ein Durchtreten der roten Blutkörperchen meist aus den Gefäßschlingen der Niere ohne eigentliche Nierenveränderung.

Die *Zylinder* kommen bei manchen Nierenbeckenvereiterungen vor, ohne daß die Niere sich verändert zeigt, und dann sahen wir sie ja bei Neugeborenenalbuminurien und der alimentären Intoxikation.

Für die interstitielle Nephritis ist beim Erwachsenen und älteren Kinde die *Bakteriurie* bis zu einem gewissen Grade kennzeichnend. Auch das stimmt leider nicht für das Säuglingsalter, wo diese Störung teils als Rest einer Cystopyelitis, teils auch ohne diese ohne Nierenveränderung vorkommt.

Abschließend zeigt diese Zusammenstellung, wie außerordentlich schwierig es selbst für den Arzt ist, der über alle in Betracht kommenden diagnostischen Möglichkeiten verfügt, eine wirkliche Nierenveränderung beim Säugling nachzuweisen. Fast immer stellt eben die akute Nierenerkrankung nur einen mehr oder weniger nebensächlichen Teil der eigentlichen Krankheit des Säuglings dar. Wenn man aber aus der Häufung der Symptome unter vorsichtiger Abwägung aller oben genannter Gesichts-

punkte wirklich zur Diagnose der akuten Nierenerkrankung beim Säugling kommt, so wird man in den allermeisten Fällen von einer feineren Erkennung der Topik oder der Funktionsstörung absehen müssen. Dies sowohl wie die Tatsache, daß doch in sehr vielen Fällen eben nicht nur die Interstitien oder einer der beiden funktionierenden Hauptabschnitte allein betroffen ist, führt mich dazu, ganz allgemein von einer *akuten infantilen Nephropathie* zu sprechen.

Die Abgrenzung auch dieses Syndroms von den genannten sonstigen funktionellen Veränderungen der Harnbereitung ist in praxi nicht immer leicht; sie ist — wenn überhaupt — häufig nur dann möglich, wenn man über eine genaue Anamnese und gründliche Untersuchungs- und Beobachtungsergebnisse des ganzen Kindes verfügt. Im einzelnen wäre hierzu — ohne daß auf Seltenheiten eingegangen werden soll — folgendes zu sagen:

Bei *Blutbeimengungen* zum Harn wird man sich der geringen Häufigkeit ausgeprägter diffuser Glomerulitis bzw. ihrer tubulären Mischform erinnern; doch werden sie bei Sepsis gelegentlich beobachtet.

Eine mehr oder weniger starke Harnblutung bei einem älteren, blassen Säugling wird den Untersucher veranlassen, durch Vertiefung der Anamnese und des Krankenbefundes die vermutlich zugrunde liegende *Möller-Barlow*sche Krankheit festzustellen. Kann doch die Hämaturie das einzige offen zutage liegende Zeichen sein. Gegebenenfalls wird der Erfolg der vitaminangereicherten Kost nachträglich die Diagnose bestätigen.

Handelt es sich nur um *minimale Blutungen*, so kann dieselbe Ursache vorliegen. Des öfteren wird sich aber nachweisen lassen, daß die oben erwähnte Haematuria minima als Folge banaler Infekte vorliegt. Besonders beim alimentär dystrophen Säugling wird man hieran denken.

Soweit die eigentlichen Harnblutungen. Bei *Eiterbeimengungen* spricht reichlicher Coligehalt für Cystitis und Cystopyelitis.

Ob die Niere mitergriffen ist, das ist beim Lebenden sehr schwer festzustellen. Gewiß sieht man nicht selten Zylinder im Harn — manchmal nur für einige Tage, manchmal längere Zeit hindurch. Die Sektion deckt aber auch dann nicht regelmäßig eine Nierenveränderung auf.

Auch die schweren Störungen des Allgemeinbefindens kommen bei reiner Pyelitis vor. Hier sind wir an der Grenze unseres diagnostischen Könnens.

Finden sich dagegen auch nur geringe unmittelbare — auch mittelbare — Nierenzeichen bei einer offensichtlichen Sepsis oder einem irgendwie deutlichen Infekt, so wird man mit ziemlicher Sicherheit akute infantile Nephropathie annehmen können; doch gibt es auch hier einmal Fälle, in denen der pathologische Anatom die Nieren für unverdächtig erklärt. Gerade in solchen Fällen gelang — wie gesagt — die feinere

Diagnose der interstitiellen Nephritis durch den Lymphocytennachweis im gefärbten Sediment; bei stärkeren Blutbeimengungen wird man an das Hervortreten des glomerulo-tubulären Apparates zu denken haben.

Stehen aber schwere Ernährungsstörungen im Vordergrunde des Krankheitsbildes, so ergeben sich eigentlich nur beim infantilen Skorbut die dort besprochenen einfachen Beziehungen.

Viel schwieriger — ja häufig vergeblich — sind die Versuche, bei der Dekomposition und der alimentären Intoxikation während des Lebens rein funktionelle Störungen von echter Nierenerkrankung abzugrenzen, von feineren Unterteilungen gar nicht zu reden.

Meiner Erfahrung nach wird man immer noch am sichersten gehen, wenn man in den — bekanntlich so außerordentlich häufigen — Fällen, in denen ein mehr oder weniger banaler Infekt Einleitung, Begleiterscheinung oder Todesursache ist, akute infantile Nephropathie annimmt. Im einzelnen sind bei den Dekompositionen die reinen eitrigen interstitiellen Formen vielleicht etwas seltener, die tubulären Nephrodystrophien häufiger, hierin stimme ich *Finkelstein* zu. Allerdings sehe ich in ihnen entgegen *Finkelstein* ebenfalls Folgen der Infekte.

Bei starken *Ödemen* muß man natürlich Ernährungsschäden, namentlich *Czernys* Mehlnährschaden, ausschließen. Natürlich kann hierbei — wie bei jedem alimentären Nährschaden — nebenher auch einmal eine akute Nephropathie vorkommen. Beim Säugling denke man an das kongenitale idiopathische Ödem, sowie an schwere Mißbildungen der Urogenitalorgane. Hier kann das Röntgenbild gelegentlich einmal weiterhelfen. Schwere Ödeme als reine Folgen akuter Nephropathie kommen zwar auch im Säuglingsalter vor, sind aber selten.

Wenn es also gelegentlich gelingt, die *akute infantile Nephropathie* schon beim Lebenden in ihre Einzelzüge aufzulösen, so versagt doch häufig genug dieser Versuch. Er ist aber auch von keiner allzu großen praktischen Bedeutung. Denn eine spezifische *Behandlung* im Sinne der Therapie solcher Störungen beim älteren Kinde und beim Erwachsenen kommt im Säuglingsalter gar nicht in Frage. Wir werden immer versuchen, diejenige Nahrung zu geben, die dem Kranken mit Rücksicht auf seinen Allgemeinzustand die besten Lebensaussichten bietet, das ist die Frauenmilch. Ihr sehr geringer Salz- und Stickstoffgehalt prädestiniert sie ja zu einer Schonungsdiät für Tubuli und Glomeruli. Ihr Milchzuckergehalt gewährt vielleicht eine ganz gute Durchspülungsanregung und endlich steigert sie die Immunität. Beim älteren Säugling kann man die *Keller*sche Malzsuppe empfehlen, die wenigstens nur ungefähr ein Drittel des Salz- und Eiweißgehaltes der Kuhmilch hat und im Malz vielleicht die Immunität stärkende Vitamine zuführt.

Die *Prognose* der akuten infantilen Nephropathie ist im allgemeinen die der zugrunde liegenden Krankheit. Wenn auch eine Statistik zu geben nicht möglich ist, so verfügt doch jeder Leiter einer Säuglingsabteilung, in der auf diese Dinge geachtet wird, über eine genügende Erinnerung an Fälle, bei denen während des Lebens die Nieren mit großer Wahrscheinlichkeit als erkrankt angesehen werden mußten, und die glatt ausgeheilt sind. Allerdings dürfte ein Teil zur chronischen Herdnephritis, der Pädonephritis *Heubners* werden.

Ein genaues *Literaturverzeichnis* findet sich in dem gemeinsam mit *Eckstein* bearbeiteten Abschnitt: „*Die Urogenitalerkrankungen des Kindes*" im 4. Bande der im Erscheinen begriffenen 3. Auflage des *Handbuches der Kinderheilkunde* von *Pfaundler-Schlossmann.*

# Die „originäre“ geschlechtlich übertragbare Kaninchensyphilis und die „experimentelle“ (anthropogene) Kaninchensyphilis.

Von

**Werner Worms,** Berlin.

Mit dem Jahre 1906, in dem *Bertarelli* beim Kaninchen durch Inokulation von syphilitischem Material in die Cornea und auch in die vordere Augenkammer fast regelmäßig eine spezifische Keratitis parenchymatosa und Iritis specifica erzielt hatte, Befunde, die anscheinend schon im Jahre 1881 — also schon Jahrzehnte vor der Entdeckung der Pallida — von *Haensell* ebenfalls beim Kaninchen erhoben worden waren, beginnt die Zeit der experimentellen Kaninchensyphilis. Im Laufe der Jahre sind durch dieselbe, insbesondere als es *Parodi*, *Ossola* und später *Truffi* gelungen war, durch Impfung in oder unter die Hodenhaut die besondere Geeignetheit gerade dieser Region für das Syphilisexperiment zu erzeigen, nicht nur für das Verständnis des syphilitischen Infektionsvorganges und -verlaufes, sondern auch für die Praxis höchst wichtige Ergebnisse geliefert worden; es ist da beispielsweise nur auf die chemotherapeutischen Studien zu verweisen und auf die auch in diagnostischer Hinsicht wichtigen Bemühungen, den für die Spirochätenansiedlung so sehr geeigneten Kaninchenhoden als einen „Kulturapparat in vivo“ für die Entwicklung und Vermehrung der Spirochäten aus solchen Körperflüssigkeiten zu benutzen (Serum, Liquor, Sperma), wo sie für den Nachweis im Dunkelfeld in allzu geringer Anzahl enthalten sind.

Alle diese mühevoll gewonnenen Ergebnisse erschienen nun in ihrer Bedeutung erschüttert, als *Arzt* und *Kerl* im Jahre 1914 und 1919 die Aufmerksamkeit weitester Kreise auf das Bestehen einer schon 1913 zuerst von *Ross* und *H. Bayon* in England beobachteten und sonst bisher anscheinend übersehenen, nach ihrer Meinung wahrscheinlich spontanen, am Genitale lokalisierten Spirochätenerkrankung der Kaninchen mit genau dem Pallidatyp entsprechenden Erregern lenkten und durch weitere Arbeiten anderer Autoren die Ansicht immer mehr an Boden gewann, daß es sich hier um eine unter den Kaninchen der

verschiedensten Länder (Deutschland, Österreich, Holland, England, Nordamerika, Rumänien) sehr verbreiteten spontanen, nicht etwa von der experimentellen Kaninchensyphilis herrührenden, sondern um eine, wie zuerst von *Schereschewsky* festgestellt wurde, geschlechtlich übertragbare, spontane Erkrankung der Kaninchen handle. Zur Entscheidung dieser Frage des spontanen Vorkommens der Krankheit waren besonders die Beobachtungen von *Schereschewsky* und *Worms* wesentlich, daß in einer Berliner Institution, die, um Mißverständnisse in Laienkreisen zu vermeiden, nicht genannt sein wollte, deren Tiermaterial jedoch genau kontrolliert war, bei einer großen Zahl von Zuchttieren seltenerer Rassen (Silberkaninchen, Holländer, Schwarzlohkaninchen), deren Provenienz genau feststellbar war und die nach menschlichem Ermessen sicher niemals mit Kaninchen des Laboratoriums in Berührung gekommen waren, diese Erkrankung zu finden war. Dadurch wurde die Annahme bekräftigt, die ja bereits *Arzt* durch die Untersuchung von Zuchten in Innsbruck und auch andere Autoren mit ihren Befunden nahegelegt, daß es sich bei dieser Kaninchenerkrankung nicht um eine von der experimentellen Kaninchensyphilis herrührende Krankheit, sondern um eine nach der Bezeichnung von *Schereschewsky* dementsprechend *originäre* Form der Kaninchensyphilis handle.

Aus dieser Erkenntnis oder Vermutung heraus sind und waren nun die Autoren von Anfang an bemüht gewesen, zwischen der originären und experimentellen (anthropogenen) Kaninchensyphilis Unterschiede zu finden, damit eine Verwechslung dieser beiden Erkrankungen trotz der morphologischen Gleichheit ihrer Erreger in Zukunft vermieden werden könnte. Solche Unterschiede, sofern sie deutlich wären, würden von ganz besonderem Wert sein für die bisher mit syphilitischem Material vom Menschen an Kaninchen gemachten Versuche, weil dann die durch die Entdeckung der originären Kaninchensyphilis in der Tat berechtigten Zweifel stark eingeschränkt werden könnten, ob nicht das das eine oder das andere Mal „positiv“ ausgefallene Impfresultat nicht bloß der Ausdruck einer durch den mechanischen Reiz der Impfung provozierten, bisher latent gebliebenen originären Kaninchensyphilis gewesen sein könnte. Solche Beobachtungen sind entsprechend den Befunden in der menschlichen Praxis, wo noch nach Jahren in der Narbe des Primäraffektes Spirochäten gefunden wurden, beim latent originärluetischen Kaninchen leicht zu beobachten; des öfteren konnte ich, wie es auch von amerikanischen Autoren berichtet wird, durch Scarification des makroskopisch intakt erscheinenden Genitales eines früher infiziert gewesenen Kaninchens die latenten Krankheitszeichen unter positivem Spirochätenbefund wieder zum Aufflackern bringen.

In der Tat ist nun von fast allen Autoren hervorgehoben worden, daß weder an Gestalt noch an Bewegung ein deutlicher Unterschied zwischen den Spirochäten der originären und experimentellen Kaninchensyphilis im Dunkelfeld zu erkennen sei, desgleichen auch nicht im gefärbten Präparat, in dem sich beide Spirochäten nach *Giemsa* in der gleichen Weise schwach rötlich (blaß = pallida) färbten (*Arzt* und *Kerl*, *Schereschewsky* und *Worms*, *Lersey* und *Kuczynski*). Autoren, die jedoch Unterschiede zwischen beiden Spirochäten vermuten, drücken sich aber stets sehr vorsichtig aus. So glaubt *Jakobsthal*, daß die Spirochaeta caniculi — der Erreger der originären Kaninchensyphilis — „vielleicht eine Spur dicker ist als die Spirochaeta pallida“, und so betonen auch *Kolle*, *Ruppert* und *Möbus* trotz ihrer nach der *Becker*schen Spirochätenfärbung angefertigten Ausstriche, nach denen ihnen das „Treponema pallidum meistens steiler gewunden und zarter und feiner als das Treponema cuniculi erscheine“, und nach denen die Windungen der Pallida anscheinend konstanter und regelmäßiger seien, daß die Unterschiede zwischen den beiden Erregern allerdings sehr geringe sind, und daß sie nicht so charakteristisch sind, daß sie eine sichere Trennung von Treponema pallidum und cuniculi zulassen. Zum Unterschied gegenüber der Spirochaeta pallida glaubten die Verfasser auch die Tatsache anführen zu können, daß sich die Spirochaeta cuniculi nach Härten über der Flamme oft mit *Ziehl*schem Karbolfuchsin färben lasse, ferner, daß nach der *Becker*schen Färbung die Spirochaeta pallida in 50%, die Spirochaeta cuniculi in 100% schätzungsweise im Vergleich zu ihrem Vorkommen im Dunkelfeld sich färben lasse. Die von *Schereschewsky* und *Worms* angestellten Nachprüfungen dieser Befunde ergaben nun aber, daß mit der Fuchsinfärbung nach *Becker* (Formalin-Tanninvorbehandlung) Spirochäten sowohl vom Menschen wie auch vom originär luetischen Kaninchen — auf ein und demselben Objektträger ausgestrichen und gefärbt, um die Differenzen bei der Färbeprozedur auszuschalten — sich in ganz gleicher Weise, und zwar äußerst satt rot färben und dabei beträchtlich dicker erscheinen. Gegenüber den Dunkelfeldbildern waren keine eindeutigen Zahlendifferenzen zu sehen; ferner konnten beide Spirochätenarten mit einfacher Karbolfuchsinfärbung nicht sichtbar gemacht werden. In seinem Urteil sehr zurückhaltend ist auch *Noguchi*, wenn er schreibt, daß das Treponema cuniculi *vielleicht* etwas gröber und länger ist als die Pallida durchschnittlich ist (12—16 Windungen gegenüber 10—12 Windungen der Pallida im Durchschnitt; *perhaps* slightly coarser and longer than the average type of treponema pallidum). Daß eine Verwechslung der Spirochaeta pallida und cuniculi im Dunkelfeld sehr möglich sei, geben auch *Warthin*, *Alfred Scoti*, *Buffington* and *Ruth C. Wanstrom* zu, dagegen meinen sie, daß in Deckglasausstrichen

des Reizserums, die nach der Warthin-Starry-Silberagarmethode gefärbt sind, bei der sich die Spirochäten leicht und schön intensiv schwarz färben und die morphologischen Eigenarten deutlicher zutage treten als im Dunkelfeld, die Gefahr der Verwechslung sehr gering sei. Bei diesen Deckglasausstrichen glauben die Verfasser, daß die Cuniculispirochäten mehr den Mundspirochäten ähneln als den Pallidae, so daß die Spirochaeta pallida leichter von Spirochaeta cuniculi unterschieden werden kann als von einigen Mundspirochäten. Sie sei gewöhnlich dicker und länger, weicher und biegsamer und leichter in Ausstrichen auszustrecken als die Pallida. Cuniculispirochäten, die dieselbe Länge und Windung haben wie die Pallida, lassen immer den Eindruck der Steifheit und Enge der Windungen der letzteren vermissen.

Sind also die morphologischen Unterschiede zwischen der Spirochaeta pallida und der Spirochaeta cuniculi, abgesehen von den nach der eben genannten, noch nicht weiter nachgeprüften Methode gefärbten Präparaten, im großen ganzen als kaum vorhanden anzusehen, so zeigt sich doch darin ein wesentlicher Unterschied zwischen ihnen, daß die von syphilitischen Affekten des Menschen auf das Kaninchen übertragene Spirochaeta pallida im Gegensatz zu der Spirochäte der originären Syphilis auf den Menschen und auf den Affen unter Hervorrufung typischer Primäraffekte übertragbar ist. Laboratoriumsinfektionen von Menschen an experimenteller Kaninchensyphilis konnten in je einem Fall *Buschke*, *Graetz* und *Delbanco* sowie *Danila* und *Stroe* berichten, während *Uhlenhuth* und *Mulzer* mit Kaninchenschankern an Affen eine syphilitische Erkrankung hervorrufen konnten, die in nichts von der durch direkte Übertragung des syphilitischen Materials vom Menschen auf Affen erzeugten Affensyphilis zu unterscheiden war. Die Versuche nun, die originäre Kaninchensyphilis auf Affen zu übertragen, sind bisher sämtlich negativ ausgefallen. Solche Versuche sind von *Schereschewsky*, *Arzt* und *Kerl*, *Klarenbeck*, *Levaditi* und *Noguchi* gemacht worden. Desgleichen fielen die Übertragungsversuche der originären Kaninchensyphilis auf den Menschen negativ aus, wie sie *Levaditi* und *Nicolau* in je einem Versuch an sich selbst und unter Wahrung der notwendigen Kontrollen an Tieren (Kaninchen) ausführten. Auch von *Danila* und *Stroe* wird über einen negativen Übertragungsversuch auf einen der beiden Verfasser berichtet. Ist zwar die Beobachtungszahl dieser Versuche an Affen und Menschen noch sehr klein, so ist dennoch diesen übereinstimmend negativ ausgefallenen Versuchen für die Differenzierung der originären und experimentellen Kaninchensyphilis ein nicht unbedeutender Wert beizumessen, wenn derselbe auch durch die Tatsache eingeschränkt wird, daß *Levaditis* neurotroper Spirochätenstamm ebenfalls weder für Mensch noch Affen pathogen ist. „La

virulence des deux variétées spirochétiennes est la même, tant pour l'homme que pour l'animal: aucune différence n'a pus être relevée, à ce point de vue, entre le tréponème neurotrope et le spirocheta cuniculi.“ Damit würde also andererseits Übereinstimmung bestehen zwischen gewissen vom syphilitischen Menschen auf das Kaninchen übertragenen Pallidastämmen und der Spirochaeta cuniculi. Auf die Einwände, die gegen die Existenzberechtigung von *Levaditis* neurotropem Spirochätenstamm gemacht werden, wird an anderer Stelle einzugehen sein.

Was die bisher noch nicht gelungenen Züchtungsversuche der Spirochaeta cuniculi angeht, so scheinen sich hierbei ähnliche Schwierigkeiten aufzutun, wie sie bei Züchtungsversuchen der aus den Affekten der anthropogenen Kaninchensyphilis gewonnenen Spirochaeta pallida sich entgegengestellt haben, bis schließlich *Noguchi* und einigen anderen die Züchtung derselben gelang. Es ist wohl mit Sicherheit anzunehmen, daß es schließlich auch gelingen wird, die Spirochaeta cuniculi zu züchten. Immerhin ist bemerkenswert, daß auch *Schereschewsky*, dem als erstem die Züchtung der Pallida aus menschlichen Affekten der Syphilis gelang, bei den Züchtungsversuchen aus Schanker der experimentellen Kaninchensyphilis nur Mißerfolge hatte; auch *Uhlenhuth* schreibt letzthin in seinem in der Medizinischen Klinik vom Jahre 1922 erschienenen Ergebnisbericht über die experimentelle Kaninchensyphilis: „Kulturversuche wurden von uns trotz der bisherigen Mißerfolge in großem Umfange fortgesetzt. Die Kultur der Pallida aus Kaninchenhodenmaterial ist uns aber bisher nicht gelungen.“ Umfangreiche Züchtungsversuche der Spirochaeta cuniculi, die ich letzthin wieder auf den verschiedensten Nährböden unter manigfacher Variation der Sauerstoff- und Temperaturverhältnisse unternommen hatte, fielen bisher sämtlich negativ aus.

Die Inkubationszeit nun, deren beide Erreger zur Hervorrufung der für sie typischen Krankheitszeichen bedürfen, ist im großen ganzen dieselbe, sie wird durchschnittlich für die originäre Kaninchensyphilis von den meisten Autoren auch auf ca. 3 Wochen angegeben.

Die künstliche Übertragung der beiden Krankheiten von Tier zu Tier kann für Spirochaeta pallida in gleicher Weise wie für die Spirochaeta cuniculi durch Glascapillarverimpfung bewerkstelligt werden. Die natürliche Übertragung durch den Geschlechtsakt ist für die originäre Kaninchensyphilis zuerst von *Schereschewsky* beschrieben worden und dürfte der Weg sein, durch den die meisten Spontanübertragungen zustande gekommen sind, und durch den sich die große Ausbreitung dieser Erkrankung erklären läßt. Dieser für die experimentelle

Kaninchensyphilis früher nicht beobachtete Weg der Infektion durch den Deckakt ist nun aber für dieselbe auch von *Kolle* und *Ritz* im Jahre 1919 beobachtet worden, und zwar von einer allgemein syphilitischen Häsin aus, die als Zeichen der Allgemeininfektion „besonders schön entwickelte spirochätenreiche Papeln, die näßten und zum Zerfall neigten, in der Vagina“ hatte; es handelte sich bei diesem Tier um ein mit Virus einer hohen Passage des Truffistammes intravenös gespritzte Häsin. Diese Spirochäte hatte sich durch die große Zahl der Passagen so nach der Meinung dieser Autoren an das Kaninchen angepaßt, „daß sie auch bei unbedeutenden Verletzungen, wie sie unter natürlichen Umständen wohl nur anzunehmen sind, in die gesunde Schleimhaut und dann allgemein infizierend in den Körper der Kaninchen einzudringen vermag“. Eine Bestätigung der Befunde von *Kolle* und *Ritz* konnten *Lersey* und *Kuczynski* publizieren, denen es in ähnlicher Weise gelang, von den Papeln eines allgemein experimentell syphilitischen Kaninchens aus die Infektion durch den Geschlechtsakt auf gesunde zu übertragen. Bemerkenswert ist dabei, daß es sich nicht um einen hohen Passagestamm handelte, sondern daß es „auch ohne lange Zeit fortgesetzte Tierpassagen“ gelang, die „von dem Menschen auf das Kaninchen übertragene Syphilis zu einer venerischen Krankheit zu machen, wenn man die anfänglichen Impfungen zweckmäßig gestaltet“. *Uhlenhuths* Versuche dagegen, durch Kohabitation bei verschiedenen (allgemein experimentell syphilitischen) Kaninchen, die manifest luetische Erscheinungen an den Genitalien hatten, eine Übertragung der Syphilis auf natürlichem Wege zu erzielen, schlugen bisher fehl. Zu den *Kolle*schen Befunden bemerkt *Uhlenhuth* mit Recht, daß ein ausdrücklicher Hinweis darauf notwendig gewesen wäre, daß es sich hier nicht um die spontane Kaninchenspirochätose gehandelt hat, zumal da die beigefügten Abbildungen — und auch darin muß man *Uhlenhuth* unbedingt zustimmen — mit den Erscheinungen der Kaninchenspirochätose (= originäre Kaninchensyphilis) sehr große Ähnlichkeit haben. Über die entsprechenden Befunde von *Lersey* und *Kuczynski* äußert sich *Uhlenhuth* nicht; doch muß auch zu diesen gesagt werden, daß hier ebenfalls eine, wenn auch nur latente, originäre Kaninchensyphilis durch Beobachtung vor Anstellung des Versuches (sterile, rein mechanische Scarification und nachherige wiederholte Dunkelfelduntersuchungen des aus den traumatischen Affekten gewonnenen Reizserums) hätte ausgeschlossen werden müssen. Der gleiche Einwand ist auch für die *Levaditi*sche neurotrope Spirochäte zu machen, deren Krankheitserscheinungen ebenfalls durch den Deckakt übertragen werden kann.

Die durch diese neurotropen, vom Menschen stammenden Spiro-

chäten zu erzielenden Erscheinungen ähneln nun durchaus den Symptomen der originären Kaninchensyphilis und unterscheiden sich dadurch von den bisher mit der vom Menschen gewonnenen Spirochaeta pallida erzeugten Krankheitsbildern (= „dermotrope" Stämme *Levaditis*). Der hauptsächlichste Unterschied zwischen den klassischen Bildern der experimentellen Kaninchensyphilis und der originären Kaninchensyphilis besteht, allgemein gesagt, in der stärkeren Induration und in dem Tiefergreifen des Prozesses der anthropogenen Krankheit gegenüber der spontanen Form. Bei der experimentellen Kaninchensyphilis erzeugt die Impfung von syphilitischem Material in oder unter die Hodenhaut ein typisches, dem menschlichen Schanker sehr ähnliches Ulcus syphiliticum, bei der Impfung mit originärem Material bekommt man nur eine oberflächliche, flache, mit Krusten belegte Erosion, die niemals in die Tiefe geht, während das Ulcus der experimentellen Kaninchensyphilis mit seiner Infiltration sehr oft von der Scrotalhaut auf die Hodenhüllen und den Hoden selbst übergeht. Gewöhnlich ist ja die originäre Kaninchensyphilis spontan am Genitale, Damm oder After lokalisiert, höchst selten einmal am Scrotum. Diese spontan vorkommenden Erscheinungen bestehen makroskopisch meist aus den geschilderten Erosionen oder stellen mehr oder weniger erhabene Papeln dar, oder es besteht ein weiches Ödem, oder eine diffuse Rötung. Alle diese Erscheinungen unterscheiden sich schon ganz besonders durch die mangelnde Härte von denjenigen, die *Noguchi* entsprechend der experimentellen Übertragung der venerischen Kaninchenspirochätose durch Inokulation von Trepanema pallidum-haltigem Material in die scarifizierte Vorhaut oder Vulva erzeugt hatte, und die sich als schankerähnliche harte Knötchen repräsentierten. Auch *Kolle*, *Ruppert* und *Möbus* heben den Umstand hervor, daß die am Genitale lokalisierten Affektionen von anthropogenen Stämmen härter wären und mehr in die Tiefe reichten als entsprechend lokalisierte Erscheinungen der originären Kaninchensyphilis. Die Versuche dieser Autoren durch Scrotalimpfungen mit Trep. cuniculi Primäraffekte zu erzeugen, waren bisher nicht erfolgreich. In gleicher Weise mißlangen auch *Noguchis* Versuche mit originär luetischem Material Scrotalschanker zu erzielen bei einer 5—6 monatigen Beobachtungszeit, wenn er auch in einer späteren Arbeit die Möglichkeit zugibt, daß bei Inokulation einer größeren Zahl von Tieren doch Scrotalschanker erzielt werden können.

*Klarenbeek* sah nun bei Beimpfung der Scrotalhaut mit Spir. cuniculi Erscheinungen, „die mit den nicht schweren Scrotalhautaffekten, welche nach intrascrotaler Inokulation mit Syphilismaterial auftreten können (*Uhlenhuth* und *Mulzer*), übereinstimmen". Auch spezifische Prozesse im Scrotum selbst konnte *Klarenbeek* erhalten, eine typische

Orchitis sah er jedoch bei seinen Versuchen nicht; dagegen gelang es *Schereschewsky* und *Worms* durch Implantation einer Papel eines originären luetischen Kaninchens in den Hoden eines gesunden Tieres nach 6wöchiger Inkubation eine circumscripte spirochätenhaltige Hodeninduration zu erzielen, die dem typischen Bilde der mit vom Menschen stammenden Spirochäten erhältlichen Kaninchenhodensyphilis im wesentlichen entsprach. Daraus, daß es *Klarenbeek* nicht gelang, durch Beimpfung des Scrotums mit originär-luetischem Material einen typischen Primäraffekt zu bekommen oder durch Hodenimpfung eine typische Orchitis, zieht er den im allgemeinen wohl zutreffenden Schluß, daß der Erreger der originären Kaninchensyphilis eine geringere Affinität für Hoden, Tunica und Scrotalgewebe als Trep. pall. zu haben scheint. Zahlreiche Impfungen seien aber noch nötig, um diese Tatsache festzustellen. Auch die erst in diesem Jahre erschienenen Untersuchungen von *Danila* und *Stroe* zeigten negative Resultate bei Inokulation des Virus in dem Hoden.

Ein wichtiger Unterschied zwischen beiden Krankheiten besteht ferner bei der originären Kaninchensyphilis in dem Fehlen von regionären Lymphdrüsenschwellungen, die bei der experimentellen Kaninchensyphilis sehr oft vorhanden sind. Dieses Fehlen von Drüsensymptomen sowie der stets negative Befund von Spirochäten in den inneren Organen veranlaßte *Levaditi* zu der Meinung, die „Spirochétose spontaneé du lapin“ sei nur eine Lokalerkrankung, nicht wie die experimentelle Kaninchensyphilis eine Allgemeinerkrankung.

Eine gleichfalls geringere Affinität als die Spir. pall. hat die Spir. cunic. zur Cornea. Denn es ist bisher noch niemals gelungen, mit Spir. cunic. das typische Bild jener spezifischen Keratitis parenchymatosa zu erzielen, das durch Pallida-Verimpfung unschwer zu erhalten ist (*Noguchi*, eigene Versuche, *Danila* und *Stroe*). Nur *Klarenbeek* berichtet bei Impfungen in die vordere Augenkammer von Pannusbildung, die zuerst nur gering, sich später ausbreitet; im oberflächlichen Geschabsel der Cornea lassen sich vielfach die Spirochäten nachweisen, wie auch aus der vom Verf. der Arbeit beigegebenen Abbildung hervorgeht. *Klarenbeek* spricht deswegen, auch bei der originären Kaninchensyphilis von einer „Impfkeratitis“. Derselbe Autor berichtet auch, daß Präparate aus der Leber und aus der Milz als spirochätenfrei befunden worden sind; die für diese Frage wegen der Spärlichkeit der nachzuweisenden Parasiten allein entscheidenden Organbreiverimpfungen wurden auch von dem Verfasser vorgenommen, konnten jedoch nicht verwertet werden, weil die Tiere schon am nächsten Tage starben. Im Blute selbst konnte *Klarenbeek* niemals die Spirochäten nachweisen, auch nicht, wenn er Blut von lokal oder generalisiert erkrankten Tieren oder eine Gewebs-

emulsion von einer spezifischen conjunctivalen Wucherung in der zahlreiche Spirochäten waren, intravenös injizierte. Die Injektion wurde allerdings an erwachsenen Tieren ausgeführt, so daß *Klarenbeek* richtig meint, ob nicht vielleicht die Injektion beim Gebrauch junger Kaninchen und bei intrakardialer Einspritzung, die auch für das Syphilisexperiment mit menschlichem Material mehr geeignet ist (*Uhlenhuth* und *Mulzer*), zu positiven Resultaten führen könnte. Letzthin ist es *Uhlenhuth* auch gelungen, mit seinem Virus, das scheinbar seine maximale Virulenz erlangt hatte, auch erwachsene Kaninchen fast in der gleichen Weise schwer allgemein syphilitisch machen zu können wie junge Tiere.

Ein für die Auffassung der originären Kaninchensyphilis als Allgemeinerkrankung außerordentlich wichtiger Befund ist in diesem Jahr von *Warthin*, *Scott*, *Buffington* und *Wanstrom* mitgeteilt worden; in nach der Warthin-Starry-Silberagarmethode hergestellten Deckglasblutausstrichen, vom Kaninchenohr abgenommen unter Bedingungen, die eine Berührung mit etwa an der Haut befindlichen Spirochäten ausschlossen, konnten bei 6 von 9 Kaninchen nach langem, mühevollem Suchen Spirochäten nur in einzelnen Exemplaren nachgewiesen werden. Erwähnenswert, weil wichtig für die Bewertung dieser Befunde, ist, daß die Autoren hervorheben, daß nur gut erhaltene und deutlich erkennbare Exemplare als positive Spirochätenbefunde gewertet wurden. (Only well defined and preserved organisms were considered as positive spirochetes.) Merkwürdigerweise glauben die Verfasser aus ihren Befunden, weil die Spirochäten so spärlich seien und weil sie in den Organen niemals hätten entdeckt werden können, nicht den Schluß ziehen zu dürfen, daß dieselben der Ausdruck einer Allgemeinerkrankung seien, sondern sie meinen, die Spirochäten seien nur gelegentlich in die Blutbahn gekommen, und die „Rabbit spirochetosis“ sei nur eine Lokalerkrankung. Diese Befunde sind deswegen für die Auffassung der originären Kaninchensyphilis als Allgemeinerkrankung wichtig, weil durch intravenöse oder intrakardiale Beimpfung von Blut kranker Tiere auf gesunde bisher noch nicht der bei der experimentellen Kaninchensyphilis oft erbrachte Beweis der Blutinfektion geliefert war. Zudem besteht in der Spärlichkeit des Vorkommens der Spir. cunic. im Blut keine Abweichung von dem entsprechenden Verhalten der Spir. pall. bei der experimentellen Kaninchensyphilis, denn selbst aus der großen Zahl der von *Uhlenhuth* intrakardial gespritzten und unter Allgemeinerscheinungen erkrankten Tiere konnten nur in 2 Fällen „lebende Spirochäten im kreisenden Blut“ nachgewiesen werden, so daß *Uhlenhuth* meint, daß „sie (Spirochäten) hier nur zu gewissen Zeiten und sehr selten aufzufinden sind“. Wäre die originäre Kaninchensyphilis in der Tat nur eine Lokalerkrankung, so würde damit ein wichtiger Unter-

schied zwischen dieser und der experimentellen Kaninchensyphilis gegeben sein. Denn letztere gilt durch die Untersuchungen von *Uhlenhuth* und *Mulzer* und amerikanischer Autoren als Allgemeinerkrankung, da durch Verimpfung von Blut und inneren Organen von nur am Hoden geimpfter Tiere gesunde Tiere syphilitisch gemacht werden können. Einen zur Entscheidung dieser Frage wichtigen Fall hat auch *Klarenbeek* berichtet; es gelang ihm nach intraokularer Impfung eine „generalisierte Treponemose der Haut“ zu erzielen. Bemerkenswert ist, daß die flachen spirochätenhaltigen Ulcerationen unter anderen auch die Prädilektionsstellen der generalisierten experimentellen Kaninchensyphilis befallen hatten (Augenlider, Ohrbasis, Cubital- und Kniegelenk). Fälle von Generalisierung der originären Erkrankung sind dann auch noch von *Schereschewsky* und *Worms* sowie von *Frei* mitgeteilt worden. Auch jüngst hatte ich wieder Gelegenheit, ein solches Tier mit nach meiner Ansicht als Allgemeinerscheinungen zu deutenden Affektionen zu finden, über das ich nach Abschluß der damit angestellten Versuche späterhin noch berichten werde. Die häufig bei den am Genitale erkrankten Tieren zu findenden Papelbildungen an der Schnauze sind zuerst als Ausdruck einer Generalisierung aufgefaßt worden; in systematischen Versuchen konnte ich aber zeigen, daß es in mehr als der Hälfte der mir zur Verfügung stehenden Tiere gelang, durch Verimpfung des Materials vom Genitale auf die Schnauze spirochätenhaltige Veränderungen an der Schnauze zu erzielen, gleichgültig, ob das verimpfte Material von demselben oder einem anderen Tiere stammte. Nach diesen Versuchen wäre es eher verwunderlich, wenn Kaninchen mit Herden am Genitale, die bekanntlich die erkrankten Partien mit der Schnauze häufig bearbeiten, die Schnauze nicht infizieren würden. Demnach sind größtenteils Papelbildungen an der Schnauze genitalkranker Tiere als Superinfektionen aufzufassen, wenn auch zugestanden werden soll, daß bei einem kleinen Teil dieselben der Ausdruck einer Allgemeininfektion sein könnten. Von manchen Autoren wird nun aber in der Annahme von Autosuperinfektionsmöglichkeiten zu weit gegangen, wenn behauptet wird, daß auch Tiere mit Allgemeinerscheinungen an den verschiedensten Stellen des Körpers nur sich selbst oder durch Berührung mit anderen erkrankten Tieren an diesen Stellen autosuperinfiziert hätten. Bei der schon erwähnten Bedeutung der Allgemeininfektion für die Einschätzung der originären Kaninchensyphilis mußte hierauf breiter eingegangen werden. Der *Klarenbeek*sche Fall von Allgemeinerscheinungen nach intraokulärer Impfung widerspricht übrigens schon an und für sich dieser unbegründeten Theorie von multiplen Autosuperinfektionen. Zudem zeigen die in der Literatur bisher publizierten Fälle von Allgemeinerscheinungen auch multiple spirochätenhaltige Herde in der Rückenhaut, die ja

durch das Fell besonders gegen Infektion geschützt ist, wodurch die Möglichkeit einer Autosuperinfektion sehr unwahrscheinlich gemacht ist.

Nun hat *Frei* die von *Plaut* und *Mulzer* eingeführte Liquoruntersuchung auch an originär luetischen Kaninchen ausgeführt. Unter 7 Kaninchen (4 Tiere mit lokalen, 3 mit lokalen und Allgemeinerscheinungen) erhielt er 2 mal pathologischen Liquorbefund; in beiden Fällen handelte es sich um Tiere mit sichtbaren Allgemeinerscheinungen, Papeln an Extremitäten und Ohren, spezifischen Rhinitiden. Bei 10 Tieren mit experimenteller Kaninchensyphilis (alter Passagestamm der Breslauer Hautklinik) fand er den Liquor 2 mal pathologisch, 3 mal suspekt, 5 mal normal. Die Versuchsreihen von *Frei* sind zwar sehr klein, dennoch aber könnten die Liquorveränderungen bei der originären Kaninchensyphilis ein weiterer Beweis dafür werden, daß auch diese zu einer Allgemeindurchseuchung führt und wie die experimentelle Kaninchensyphilis Allgemeinerscheinungen, d. h. in diesem Falle Liquorveränderungen, hervorrufen kann. Die Liquorverhältnisse beim Kaninchen allerdings bedürfen, speziell die Entstehung der Pleocytose, noch weiterer Klärung, zumal *Jahnel* und *Illert* zeigen konnten, daß subcutane Einspritzung von Hirnbrei von an Arteriosklerose, Demenz und *Wilson*scher Krankheit Verstorbenen auch zur Liquor-Pleocytose führen kann. Über die von mir am Liquor originär-luetischer Tiere ausgeführten Untersuchungen werde ich nach Abschluß derselben berichten, besonders auch unter Berücksichtigung der von *Jahnel* und *Illert* beobachteten Verhältnisse.

Wie in klinischer Beziehung, so bestehen aber auch histologisch Unterschiede, vor allem darin, daß bei den Erscheinungen der originären Kaninchensyphilis die in den Affekten des syphilitischen Menschen und des experimentell-syphilitischen Kaninchens stets vorhandene perivasculäre Infiltration fehlt, worauf ganz besonders *Warthin*, *Scott*, *Baffington* und *Wanstrom* hinweisen. Diese Autoren sind auch der Ansicht, daß die histologischen Befunde bei dieser Erkrankung so charakteristisch sind, daß die Entscheidung, ob die im Schnitt gefärbten Spirochäten Spir. pallidae oder Spir. cuniculi seien, nur aus dem histologischen Gesamtbild möglich sei.

„Auf breiter biologischer Basis in großen Versuchsreihen die Artverschiedenheit der beiden Erreger sicher zu beweisen“, haben sich nun *Kolle* und seine Mitarbeiter bemüht. „Die kreuzweise ausgeführten Impfungen mit Material, das Treponema pallidum von dem Truffistamm des Speyerhauses bzw. solchem, das Treponema cuniculi von spontan oder experimentell mit der spontanen Kaninchenlues infizierten Tieren enthielt, bei Kaninchen, die mit den betreffenden Stämmen infiziert waren, ergab, daß die mit menschlicher Syphilis infizierten Tiere

mit Treponema cuniculi, die mit Treponema cuniculi infizierten mit Treponema pallidum unter Hervorrufung von den für jede Treponemenart charakteristischen Primäraffekten in 80–85% infiziert werden konnten. Bei korrespondierenden Kontrollversuchen mit dem gleichen Material bei den homologen Stämmen, Trep. pallidum bei den damit infizierten Tieren und Trep. cuniculi bei den damit behafteten Tieren, blieb die Infektion aus.“ Zur Einschätzung der Beweiskraft dieser „Kreuzimpfungen“ ist nun zu bemerken, daß der Prozentsatz der erfolgreichen Nachimpfungen bei der experimentellen Kaninchensyphilis sehr wechseln kann — *Uhlenhuth* schreibt: Nach unseren Untersuchungen gehen Nachimpfungen auch häufig bei syphilitischen Tieren an —, und daß, wie *Klarenbeek* richtig verlangt, diese Versuchsreihe dahin erweitert werden muß, ob bei Verwendung eines anderen Spirochätenstammes wie zur ersten Impfung die Verhältnisse die gleichen sind wie bei Benutzung ein und desselben Stammes zur ersten Infektion und zur Nachimpfung. Wenn aber *Kolle* der Meinung ist, daß „bei korrespondierenden Versuchen mit dem gleichen Material auch bei Trep. cuniculi die Nachimpfungen negativ ausfallen, so muß dabei auf die große Reihe gelungener Superinfektion bei noch kranken Tieren verwiesen werden, selbst wenn dieselbe mehr als 3 Monate nach der ersten Impfung ausgeführt wurde, desgleichen auf die Reinfektionen spontan oder medikamentös geheilter Tiere (*Scherescheusky* und *Worms*). Diese Methode der gekreuzten Immunität wurde nun auch von *Levaditi* und *Marie* angewandt, die Spir. cuniculi von neurotropen Pallidae zu differenzieren. Sie konnten in 4 (!) Versuchen zeigen, daß von den durch neurotrope Spirochäten bewirkten Affekten geheilte Kaninchen mit Spir. cuniculi nachgeimpft werden konnten und umgekehrt. In einem dieser 4 Versuche dagegen blieb der Nachimpfungserfolg mit Spir. cuniculi aus bei einem Tier, das von den Erscheinungen der neurotropen Spirochäten geheilt war. Erschienen im Hinblick auf die geringe Zahl der Versuche und den einen Mißerfolg, wie auch im Hinblick auf die nach obigem geringe Beweiskraft der Kreuzimpfungen überhaupt die Einwände *Klarenbeeks* und *Jahnels* nicht widerlegt, *Levaditi* hätte seine Versuche an latent originär-luetischen Kaninchen ausgeführt, so verlieren diese Einwände doch an Wahrscheinlichkeit, wenn *Levaditi* auf die bei seinem Virus außerordentlich lange Inkubationszeit hinweist (in einigen Fällen 127, 76 und 70 Tage) und der Ansicht Ausdruck gibt, daß bei Vorliegen einer latenten Spontanspirochätose die Erscheinungen viel kürzere Zeit nach der Impfung hätten wieder auftreten müssen, Erscheinungen, die er nicht hätte übersehen haben können, da er die Tiere während der Incubation oft und regelmäßig untersucht hätte. Außerdem konnte *Levaditi* auch zeigen, daß 4 von verschiedenen menschlichen Primäraffekten herrührende Spirochätenstämme sich sehr wesentlich hinsichtlich ihrer

Virulenz, der durch sie beim Kaninchen hervorgerufenen Krankheitserscheinungen und ihrer Adaptationsfähigkeit an das Kaninchen unterscheiden, so daß es a priori durchaus naheliegend ist, die Existenz eines neurotropen Spirochätenstammes anzunehmen. Auch *Fournier* und *Schwartz* konnten von menschlichen Primäraffekten zwei hinsichtlich Incubation, Art und Abheilung der klinischen Erscheinungen (bei Kaninchen-Scrotalimpfungen) differente Spirochätenstämme isolieren, die ihre Besonderheiten auch bei allen Passagen beibehielten und ihre Verschiedenheit auch durch die „Kreuzimpfung“ dokumentierten.

Eine sogenannte Kreuzimpfung war schon vor Erscheinen der *Kolle*schen Arbeit von *Schereschewsky* publiziert, die besonders deswegen unternommen worden war, um festzustellen, ob das Bestehen eines originär-luetischen Krankheitsprozesses die Kaninchen vor der Infektion mit der vom Menschen stammenden experimentellen Kaninchensyphilis schützen könne, ob sich also die originäre zur experimentellen Kaninchensyphilis verhielte wie die Kuhpocke zur Variola vera. Die positiv ausfallende Nachimpfung an der Cornea mit syphilitischem vom Menschen stammenden Material bei einem Kaninchen mit originär-luetischen Krankheitserscheinungen am Genitale zeigte, daß ein solches Verhältnis nicht besteht.

Ein weiterer Unterschied nun zwischen Spirochaeta pallida und cuniculi, der, falls er sich auch an anderen Spirochätenstämmen der gleichen Gattung bestätigen sollte — diesbezügliche Nachprüfungen an Spir. cuniculi sind zur Zeit von mir im Gange —, von sehr großem Wert sein dürfte, ist von *Kolle* und *Ruppert* in chemotherapeutischer Beziehung gefunden worden. Während es mit 4, 5 oder 6 mg (pro Kilo) Silbersalvarsan immer gelingt, die Spirochaeta pallida zum Verschwinden und die Schanker zur Ausheilung zu bringen, sind erst bei der Spir. cuniculi 7 mg manchmal von Wirkung und erst 10 mg imstande, sicher zu heilen. Gleiche Unterschiede sollen auch für andere Salvarsanpräparate gelten. Dagegen fand *Frei*, daß die Spir. cuniculi 2 Hg-Präparaten gegenüber nicht widerstandsfähiger sei als Spir. pallida, und *Sazerac* und *Levaditi* konnten mit 0,1 g Wismuttartrat (pro Kilo) in wäßriger Lösung bei je einem mit dermotropen Spirochäten und Spir. cuniculi infizierten Tier die Spirochäte am 3. resp. 4. Tage zum Verschwinden und die Erscheinungen zur Ausheilung bringen. Weitere Nachprüfungen dieser Befunde sind aber noch notwendig, besonders kommt es auf ein großes Tiermaterial an, wie es *Kolle* und *Ruppert* zur Verfügung stand, um Endgültiges in dieser wichtigen Frage sagen zu können.

Serologisch haben sich die Autoren bisher nur wenig bemüht, Unterschiede zwischen den beiden Krankheiten herauszufinden, da ja auch

gesunde Kaninchen eine positive WaR. haben können. Vielleicht gelingt es mit Hilfe der erst jüngst publizierten Verfahren, nach denen auch bei gesunden Kaninchen mit größerer Regelmäßigkeit negative Resultate zu erzielen sind, in dieser Frage Aufschlüsse zu bekommen. Erwähnenswert ist, daß *Noguchi* berichtet, daß das Serum von selbst bereits 5—6 Monaten originär-luetischen Tieren negative WaR. ergebe, während experimentell-luetische (anthropogene) Kaninchen mit Scrotalschankern stark positive Reaktionen zeigten. Ähnlich berichtet auch *Frei*, daß, abgesehen von einem originär-luetischen Kaninchen mit Allgemeinerscheinungen und positiver WaR. und Meinicke-Reaktion (D.-M.), seine übrigen Spirochätosetiere negative WaR. gehabt hätten.

Was die Beeinflussung der Zucht durch die beiden Krankheiten anlangt, ist zu berichten, daß *Uhlenhuth* hinsichtlich der anthropogenen experimentellen Kaninchensyphilis schreibt, seine Vererbungsversuche seien dadurch zum größten Teil illusorisch gemacht worden, „daß Kaninchenböcke mit ausgesprochenen schweren syphilitischen Hodenerkrankungen augenscheinlich nicht mehr so zeugungsfähig sind wie gesunde Böcke". „Bei schweren Erkrankungen dieser Art scheint sogar die Zeugungskraft erloschen zu sein," so daß Weibchen, trotzdem sie oft lange bei dem Bock gesessen hatten, steril blieben; auch vorzeitige Unterbrechung der Schwangerschaft glaubt *Uhlenhuth* in vielen Fällen annehmen zu können. Hinsichtlich der Vererbungsfrage konnte mitgeteilt werden, daß sogar vollkommen gesunde Junge von „lokal"-syphilitischen Böcken mit normalen Weibchen erzeugt werden können; solche Jungen kranker Väter oder Mütter können dauernd gesund bleiben und mit Erfolg mit syphilitischem Material geimpft werden. Gleichfalls nichts von einer erblichen Übertragung der Krankheit konnte weder bei der experimentellen noch bei der originären Kaninchensyphilis von *Levaditi* und *Marie* beobachtet werden; es zeigten sich nur bei den Jungen zuweilen Entwicklungshemmungen, frühzeitiger Tod und Vermehrung der Totgeburten, sonst verhielten sich die Nachkommen syphilitischer Elterntiere wie die Jungen gesunder Eltern. Ähnliche Beobachtungen, wie sie von den letztgenannten Autoren gemacht wurden, haben *Lersey* und *Kuczynski* publiziert. Aus ihren Untersuchungen an den Beständen einer etwa 2000 Tiere umfassenden Kaninchenfarm, von denen 90% an Genitalspirochätose erkrankt waren, schien an Hand der sehr genau geführten Kartothek hervorzugehen, daß ein gewisser Einfluß der Genitalspirochätose auf die Gebärfähigkeit besteht, indem es bei den Häsinnen für einen Zeitraum von 6 Monaten — ein für die Zuchtweibchen fast schematisches Verhalten — trotz ein- oder zweimal vollzogenem Coitus *nicht* zur Geburt kam. Wenn es auch selten zu Aborten kam, sah man doch sehr häufig

Totgeburten oder tote neben lebenden Jungen, die bald zugrunde gingen, also wenig lebensfähig waren. Da dieses Verhalten nur 5 bis 6 Monate in Anspruch nahm und danach es zu ganz normalen Geburten kam, so sehen die Autoren in dieser seuchenhaft auftretenden Krankheit keine Dauerschädigung, aber eine schwere Beeinträchtigung der Zucht. Beobachtungen an einem etwa 400 Tiere umfassenden genau kontrollierten Kaninchenzuchtmaterial des Institutes für Vererbungsforschung der Landwirtschaftlichen Hochschule zu Berlin sind auch in dieser Frage von mir im Gange, Untersuchungen, die aber den Befunden von *Lersey* und *Kuczynski* zu widersprechen scheinen. Es haben für diese Frage nur Untersuchungen Wert, die ihre Ergebnisse aus einem unter besten hygienischen Verhältnissen lebenden Tiermaterial schöpfen, da die Sterblichkeit der Jungtiere, die Gebärfähigkeit der Mütter usw. in hohem Maße von solchen Faktoren abhängt.

Zusammenfassend läßt sich zum Schluß sagen, daß es eine Reihe nicht unwichtiger Unterschiede zwischen der „experimentellen“ und „originären“ Kaninchensyphilis gibt, diese Unterschiede scheinen aber nur fließende und solche der Intensität zu sein und machen vor allem weitere Arbeiten an größerem Tiermaterial in allen oben skizzierten einschlägigen Fragen notwendig, um zu einem definitiven Urteil zu gelangen.

—

## Literatur.

*Arzt*, Dermatol. Zeitschr. 1920, H. 2, S. 65. — *Arzt* und *Kerl*, Wien. klin. Wochenschr. **27**, Nr. 29. 1914. — *Bayon*, Brit. med. journ. **2**, 1199. 1913. — *Bertarelli*, Zentralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenk., Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **41**, H. 3, S. 320. 1906; **43**, H. 2, S. 167. 1907; H. 3, S. 238. 1907. — *Danila* und *Stroe*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **77**, 167. 1914; ibid. **88**, Nr. 12, S. 892—894. 1923. — *Fournier* et *Schwartz*, Annal. d. l' Instit Past. **37**. 1923, Nr. 2. — *Frei*, Schles. dermatol. Ges. Breslau 28. I. 1922 und 8. VII. 1922; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **4**, H. 6. 1922; **6**, H. 5/6. 1922. Hundertjahrfeier deutscher Naturforscher und Ärzte 21. IV. 1922; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **7**, H. 3/4, S. 162. 1923. *Haensell*, v. Graefes Arch. f. Ophth. **27**, 93. 1881. — *Jahnel*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **73**, H. 1/3. — *Jahnel* und *Illert*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 37/38. — *Jacobsthal*, Dermatol. Wochenschr. 1920, Nr. 52. — *Klarenbeck*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **86**, H. 6. 1921; **87**, H. 3. 1921; **88**, H. 1. 1922. — *Kolle* und *Hetsch*, Experimentelle Bakteriologie. 1922, Bd. II. — *Kolle* und *Ritz*, Dermatol. Zeitschr. **27**. 1919. — *Kolle*, *Ruppert* und *Möbus*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **135**. 1921. — *Kolle* und *Ruppert*, Med. Klinik 1922, Nr. 20. — *Lersey*, *Dorquet* und *Kuczynski*, Berlin. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 21. — *Lersey* und *Kuczynski*, Berlin. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 25. — *Levaditi*, *Marie* et *Nicolau*, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences **172**, Nr. 24. 1921. — *Levaditi*, *Marie* et *Isaicu*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **85**, Nr. 21 und 26. 1921; Arch. internat. de neurol. **2**, 78. 1921. — *Levaditi* et *Marie*, Ann. de l'inst. Pasteur

**37**, Nr. 2. 1923. — *Noguchi*, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 29; Journ. of exp. med. **14**, Nr. 2. 1911; ibid. **35**, Nr. 3, S. 391. 1922; Journ. of. the Americ. med. assoc. **77**, Nr. 26, S. 2052. 1921. — *Ossola*, Boll. d. soc. med.-chirurg. di Pavia 1908 und 1909; Giorn. ital. d. malatt vener. e d. pelle 1909, S. 50 und 51. — *Parodi*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **44**, 428. — *Plaut* und *Mulzer*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 27 und 38; 1922, Nr. 41. — *Ross*, Brit. med. journ. **41**. 1914; ibid. v. 23. VI. 1914. — *Schereschewsky*, Berlin. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 48. — *Schereschewsky* und *Worms*, Berlin. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 44; Dermatol. Zeitschr. 1921, **33**, H. 1/2. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **4**, H. 7. 1922. — *Uhlenhuth* und *Mulzer*, Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte **44**, H. 3. 1913. — *Uhlenhuth*, Med. Klinik 1922, Nr. 38, 39, 40. — *Warthin, Scott, Baffington* and *Wanstrom*, Journ. of infect. dis. **32**, Nr. 5. 1923.

# Über die Senkungsreaktion der roten Blutkörperchen und ihre Beziehung zu den Globulinen des Blutes.

Von

**Dr. Alfred Salomon,**

Assistent a. d. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Berlin-Reinickendorf.
(Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. *F. Klemperer.*)

Mit 1 Textabbildung.

*(Eingegangen am 7. Dezember 1923.)*

Das Phänomen der beschleunigten Sedimentierung der roten Blutkörperchen ist im Prinzip schon den Ärzten aus der Zeit der Humoralpathologie gegen Ende des 18. Jahrhunderts unter dem Namen der Crusta phlogistica bekannt gewesen. Im Laufe des folgenden Jahrhunderts geriet die Beobachtung in Vergessenheit, bis *Fahraeus*[1]) unter *Hoeber* [und unabhängig von ihm *Plaut*[2])] erneut auf die theoretische und praktische Bedeutung der ,,Instabilität des Blutes" hinwies. In kurzer Zeit stand das Problem der erhöhten Senkungsbeschleunigung der roten Blutkörperchen im Mittelpunkt eines lebhaften Interesses und zahlreiche Forscher bemühten sich, das Wesen der Reaktion zu klären. Besonders erwähnenswert sind hierbei die Arbeiten von *Hoeber*[3]) nebst Mitarbeitern [*Fahraeus, Mond*[3]), *Kanai*), *Westergren*[4]), *Linzenmeier*[5]), *W.* u. *H. Loehr*[6])], abgesehen von anderen sehr wichtigen Beiträgen zur Deutung der interessanten Beobachtung (Lit. Nr. 7—11).

Um die Methodik haben sich *Plaut*[2]), *H. C. Gram* (Inaug.-Dissert. Kopenhagen 1921) und besonders *Linzenmeier*[5]) und *Westergren*[6]) verdient gemacht. Über die praktische Anwendbarkeit der Reaktion ist in den letzten Jahren eine äußerst umfangreiche Literatur entstanden. Fast sämtliche Spezialgebiete der klinischen Medizin haben versucht, sich die Methode zu diagnostischen und prognostischen Zwecken nutzbar zu machen, wobei offenbar die außerordentliche Einfachheit in der technischen Ausführung eine maßgebende Rolle spielte. Faßt man das Ergebnis dieser Arbeiten zusammen, so muß man bei objektiver Beurteilung zugeben, daß die Methode den hohen Erwartungen, die man sich anfangs speziell in diagnostischer Hinsicht von ihr gemacht hatte, nicht gerecht geworden ist. Immerhin ist die Beobachtung für die klinische und pathologisch-physiologische Forschung von höchstem Interesse, da sie in einfacher Weise Veränderungen in der physikalisch-chemischen Zusammensetzung des Blutserums erkennen läßt.

Welcher Art diese Veränderungen sind, ist zur Zeit noch Gegenstand der Forschung.

*Fahraeus*[1]) hat sich als erster mit der Deutung der Ursache für die Senkungsbeschleunigung der roten Blutkörperchen befaßt. Er suchte das Wesen des Vorganges in einer Umladung der Erythrocyten und bezog sich dabei auf frühere Arbeiten *Hoebers* und seine eigenen Versuche mit dem Hoeberschen Kataphoreseapparat. Aus diesen Untersuchungen ging hervor, daß die roten Blutkörperchen, die im Potenzialgefälle zum positiven Pol wandern, im Graviden-Blut langsamer wandern als normalerweise. Daraus folgerte *Fahraeus*, daß im Graviden-Blut die natürliche negative Ladung der roten Blutkörperchen herabgesetzt sei, und weiterhin, daß jetzt die Attraktionskräfte zwischen den suspendierten Teilchen über die elektrischen Abstoßungskräfte überwiegen müßten, was eine Zusammenballung und damit auch eine erhöhte Senkungsbeschleunigung der roten Blutkörperchen zur Folge hätte.

Physikalisch-chemische Untersuchungen des Blutplasmas seitens verschiedener Autoren [*Sachs* und *v. Oettingen*[7]), *Linzenmeier*[5])] legten den Gedanken nahe, daß die primäre Ursache für die erhöhte Senkungsbeschleunigung der roten Blutkörperchen in Dispersitäts- und Stabilitätsveränderungen der Plasmaeiweißkörper zu suchen sei, derart, daß der Grad der Sedimentierungsbeschleunigung der Labilität des Plasmas proportional sei (*Sachs* und *v. Oettingen*). Labile, d. h. zur Ausflockung neigende Eiweißkörper sind die Globuline, vor allem das Fibrinogen. Einige Autoren [*Starlinger, Gram*, cit. nach *Linzenmeier*[5])] glauben daher, daß in dem Fibrinogen die senkungsbeschleunigende Komponente zu suchen sei, während *Fahraeus* der Ansicht ist, daß die Ursache für die erhöhte Senkungsbeschleunigung der roten Blutkörperchen auf einer relativen Zunahme der (labilen) Globuline überhaupt beruhe. *Daß der Ablauf der Senkungsreaktion der roten Blutkörperchen in der Tat von dem Medium abhängig ist, in dem letztere suspendiert sind, haben Hoeber und Mond*[6]) *auf Grund eingehender Untersuchungen bestätigen können. Sie fanden, daß das Fibrinogen und Pseudoglobulin stark, das Albumin schwach sedimentierend wirkte.*

Soviel zunächst in kurzen Zügen von der gegenwärtigen Auffassung über das Wesen der Senkungsreaktion (S. R.) auf Grund physiologischer und physikalisch-chemischer Beobachtungen. Die Aufgabe der praktischen Medizin ist es nun, zu untersuchen, ob die Annahme von *Fahraeus*, *Hoeber* und *Mond* auch klinischerseits sich bestätigen und in den Fällen mit erhöhter S. R. eine Zunahme der Globuline im Blutserum feststellen läßt. *W.* und *H. Loehr*[6]) haben Untersuchungen in dieser Richtung vorgenommen; sie haben aber die Globuline nicht direkt durch Ausfällung mit Salzen bestimmt, sondern ihre Menge aus der Viscosität

und dem refraktometrischen Wert des Serums errechnet. Da aber die Globuline zur Zeit noch definiert werden als diejenigen Eiweißkörper des Blutplasmas, die durch Halbsättigung mit Ammoniumsulfat (bzw. durch Einwirkung einiger anderer schwefelsaurer Salze) ausgefällt werden, so schien es mir von Wichtigkeit zu sein, die Beziehung zwischen den mit dieser direkten Methode ermittelten Globulinwerten und der S. R. zu untersuchen. Ich folgte dabei einer Anregung des Herrn Dr. *H. Petow**) von der 1. Med. Univ. Klinik (Charité), wo ich meine Untersuchungen begann. Meine sämtlichen unten angegebenen Resultate stammen aus der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Berlin-Reinickendorf (Geh. Rat Prof. *F. Klemperer*). Bevor ich zu einem abschließenden Ergebnis kam, erschien eine Arbeit von *Musa* über dasselbe Thema. *Musa*[12]) kommt auf Grund seiner Feststellungen zu dem Resultat, daß ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen der S. R. und der Globulinmenge des Blutserums nicht besteht. Sein Untersuchungsmaterial setzt sich — abgesehen von 3 Normalfällen — ausschließlich aus graviden Frauen zusammen. Als Globulinwerte findet er, unabhängig von der S. R., durchschnittlich 40—50% des gesamten Serumeiweißgehaltes, in einem Falle nur 13,34%. Meine eigenen diesbezüglichen Werte lasse ich, im Vergleich mit der S. R., in einer untenstehenden Tabelle folgen.

Die Senkungsreaktion der roten Blutkörperchen stellte ich nach der Methode von *Linzenmeier* fest, bei der als Normalwerte die Senkungszeit von 1 Stunde und darüber gelten. Schwieriger war die Bestimmung der Globuline. Ich bezog mich zunächst auf eine Arbeit von *Rusznyak*[13]) und versuchte, die Globuline nephelometrisch zu bestimmen. Ich bediente mich hierbei des von *Kleinmann* angegebenen Apparates, der mir freundlicherweise von der Chemischen Abteilung des Pathologischen Institutes der Charité zur Verfügung gestellt wurde. Das Prinzip der Methode besteht darin, sowohl die Globuline als auch das Gesamteiweiß des Blutserums durch geeignete Lösungen auszufällen, wobei Trübungen verschiedenen Grades entstehen. Durch Erzeugung des Tyndallschen Phänomens läßt sich die Intensität der Trübungen, die der Menge der ausgefällten Eiweißkörper proportional sein soll, vergleichen und an einem Nonius zahlenmäßig bestimmen. Nach den Angaben von *Rusznyak* verwandte ich zur Ausfällung der Globuline halbgesättigte Ammoniumsulfatlösung, zur Ausfällung des Gesamteiweißes gesättigte Ammoniumsulfatlösung und $^1/_5$ n Salzsäure zu gleichen Teilen. Voraussetzung für alle nepholometrischen Bestimmungen ist die Erzeugung einer vollkommen gleichmäßigen Trübung der zu vergleichenden Lösungen. Da nun bei allen meinen Versuchen nach Zusatz der Fällungs-

*) Herrn Dr. *Petow* bin ich für seine wertvolle Unterstützung zu lebhaftem Dank verpflichtet.

mittel stets eine mehr oder weniger grob disperse ungleichmäßige Flockung auftrat, sah ich mich genötigt, auf diese relativ einfache Methode zu verzichten.

Zu meinen unten angegebenen Werten bin ich gelangt, indem ich mittels des Kjeldahl-Verfahrens (Halb-Mikromethode) einerseits den Gesamtstickstoff des Serums, andererseits den nach Ausfällung der Globuline durch gesättigte Magnesiumsulfatlösung noch verbleibenden Stickstoff bestimmte; die Differenz der beiden erhaltenen Stickstoffwerte entspricht dem Globulinstickstoff, aus dem die Globulinmenge durch Multiplikation mit 6,25 zu errechnen ist. Ich ging folgendermaßen vor:

*1. Bestimmung des Gesamteiweißes.*

1 ccm Serum wird in einem 25 ccm-Maßkölbchen bis zur Marke mit physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt; 1 ccm dieser Verdünnung, entsprechend 40 cmm Serum, wird der N-Bestimmung nach *Kjeldahl* unterzogen.

*2. Bestimmung der Globuline.*

1 ccm Serum wird in einem 25 ccm-Maßkölbchen bis zur Marke mit einer heißgesättigten Magnesiumsulfatlösung von 35—40° aufgefüllt; es wird mehrmals langsam durchgeschüttelt und das Kölbchen für 2 Stunden in ein Wasserbad von Zimmertemperatur gesetzt; während dieser Zeit wird ebenfalls ab und zu durchgeschüttelt. Es tritt jetzt eine Ausfällung der Globuline ein. Nach 2 Stunden wird vom Niederschlag abfiltriert und von dem wasserklaren Filtrat 1 ccm, entsprechend 40 cmm Serum, zur N-Bestimmung nach *Kjeldahl* benutzt.

Die Magnesiumsulfatlösung von 35—40° enthält mehr Salz in Lösung als eine solche von Zimmerwärme, wodurch eine restlose Ausfällung der Globuline gewährleistet wird. Eine genaue Einstellung der Lösung auf eine bestimmte Temperatur war natürlich nicht erforderlich. Auch das Maßkölbchen habe ich vor der Verwendung mehrere Stunden zusammen mit der Magnesiumsulfatlösung bei einer Temperatur von 35 bis 40° stehen lassen, um beim Überführen der Lösung in das Kölbchen eine zu plötzliche Abkühlung und dadurch ein vorzeitiges Auskrystallisieren zu verhüten. Ich machte bei jedem Versuch entsprechende Doppelbestimmungen und stellte jedesmal durch Blindversuche (1 ccm physiolog. NaCl-Lösung bzw. 1 ccm $MgSO_4$-Lösung) die etwa in Abzug zu bringende blinde N-Menge fest.

*Musa* macht der Ausfällung durch Magnesiumsulfat zum Vorwurf, daß einmal das Salz nicht N-frei sei, außerdem aber nach Ausfällung der Globuline kein klares Filtrat erhältlich sei. Zu dem ersten Punkt ist zu bemerken, daß das von *Kahlbaum* gelieferte „Magnesiumsulfat

zur Analyse" nur ganz geringe Mengen Stickstoff enthält; aber auch aus weniger reinem Material läßt sich der Stickstoff durch mehrmaliges Umkrystallisieren des Salzes leicht entfernen; etwa noch verbleibende N-Mengen werden durch den Blindversuch festgestellt und in Abzug gebracht. Was das Filtrieren der Lösung nach Ausfällung der Globuline betrifft, so habe ich stets, nachdem die ersten Tropfen trübe durchs Filter gegangen waren, ein absolut klares, wasserhelles Filtrat erhalten.

Die Ausfällung der Globuline durch Natriumsulfat nach der von *Howe*[14]) angegebenen Methode, deren sich *Musa* bedient hat, erscheint mir etwas umständlicher, da der ganze Prozeß, sowohl die Fällung wie das anschließende Filtrieren, bei genau 37° ausgeführt werden muß. Die mit dieser Methode ermittelten Werte stimmen mit den durch die Magnesiumsulfatfällung erhaltenen annähernd überein (vgl. Fall 3 und 16 der Tabelle).

*Das Ergebnis meiner Untersuchungen ist nun folgendes:*

*Tabelle.*

| Krankheit | S. R. | Globulin bezogen auf | | Ges. Eiweiß |
|---|---|---|---|---|
| | | Serumeiweiß % | Ges. Serum % | % |
| 1. Polycythämie | über 50 Std. | 31 | 2,02 | 6,4 |
| 2. Normal | „ 3 „ | 33 | 2,20 | 6,7 |
| 3. Ulcus ventr. | „ 3 „ | 33*) | 2,20 | 6,7 |
| 4. Normal | „ 1 „ | 25 | 1,55 | 6,2 |
| 5. Normal | „ 1 „ | 31 | 2,10 | 6,8 |
| 6. Alkoholrausch | „ 1 „ | 33 | 2,24 | 6,8 |
| 7. Apoplexie | „ 1 „ | 34 | 2,35 | 6,9 |
| 8. Ulcus ventr. | „ 1 „ | 38 | 2,51 | 6,6 |
| 9. Nephritis | 45 Min. | 51 | 2,60 | 5,1 |
| 10. Hypertonie | 40 „ | 32 | 2,13 | 6,5 |
| 11. Pern. Anämie | 40 „ | 36 | 2,12 | 5,9 |
| 12. Typhus abdom. | 30 „ | 43 | 2,75 | 6,4 |
| 13. Tbc. pulmon. prog. | 20 „ | 40 | 2,24 | 5,6 |
| 14. Nierenblutung (Arter. necrot.) | 15 „ | 37 | 1,89 | 5,1 |
| 15. Pneumonie | 15 „ | 45 | 2,34 | 5,2 |
| 16. Tbc. pulm. et perit. | 15 „ | 54**) | 3,73 | 6,9 |
| 17. Pneumonie | 10 „ | 38 | 2,55 | 6,7 |
| 18. Typhus abdom. | 10 „ | 48 | 2,35 | 4,9 |
| 19. Pneumonie | 10 „ | 49 | 2,74 | 5,6 |
| 20. Pneumonie | 10 „ | 51 | 3,37 | 6,6 |
| 21. Cysto-Pyelitis | 10 „ | 64 | 3,78 | 5,9 |
| 22. Nephrose | 10 „ | 70 | 3,08 | 4,4 |

*) Nach Fällung mit Natriumsulfat 36%.
**) Nach Fällung mit Natriumsulfat 56%.

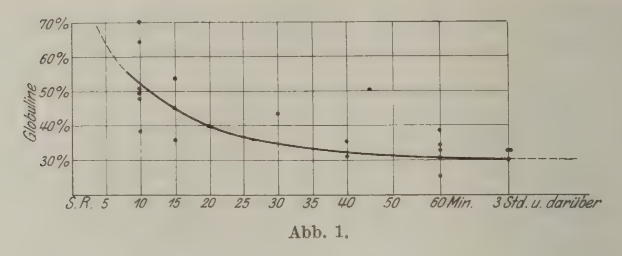



Abb. 1.

Daraus ergibt sich:

1. In den Fällen mit normaler S. R. (Fall 1—8) beträgt die Globulinmenge des Blutserums um 30% des Gesamteiweißgehaltes. Abweichend davon fand ich in einem Falle 25% (Nr. 4), in einem anderen 38% (Nr. 8).

2. In der Mehrzahl der Fälle mit erheblich beschleunigter S. R. (Fall 13—22) findet sich eine starke Vermehrung der Globuline. Nur in 2 Fällen (Nr. 14 und 17) betrugen die Globuline 37 bzw. 38%; immerhin sind auch diese Werte höher als die Norm. — Die höchsten Globulinwerte fand ich bei Erkrankungen, die mit einer Schädigung der Niere verbunden waren (Fall 21 und 22).

3. In der Mehrzahl der Fälle mit mäßig beschleunigter S. R. (Nr. 9 bis 12) ist ebenfalls eine Vermehrung der Globuline festzustellen.

Nur in einem Falle (Nr. 10) fand ich bei einer S. R. von 40 Min. 32% Globuline.

4. Eine proportionsmäßige Übereinstimmung zwischen dem Beschleunigungsgrad der S. R. und der (relativen) Globulinmenge ist im allgemeinen nicht vorhanden.

5. In einer Anzahl von Fällen (Nr. 11, 13, 14, 15, 18, 19, 21, 22) mit beschleunigter S. R. findet sich eine Verminderung des Gesamteiweißgehaltes. Der Globulinwert ist in diesen Fällen zum Teil derart erhöht, daß die Globuline auch absolut vermehrt sein müssen.

Die Verminderung des Gesamteiweißgehaltes läßt sich mit den refraktometrischen Werten von *W.* und *H. Loehr*[6]) in Übereinstimmung bringen.

6. Eine erhebliche Verlangsamung der S. R. bei normalen Globulinwerten fand ich in einem Falle von Polycythämie. Auf ähnliche Beobachtungen ist früher schon von anderer Seite hingewiesen worden [*Westergren*[1])].

Fasse ich das Ergebnis meiner Untersuchungen kurz zusammen, so habe ich festgestellt, daß sich in der Mehrzahl der Fälle mit beschleunigter S. R. eine Vermehrung der Globuline im Blutserum findet. Hierdurch erhält die Auffassung von *Fahraeus*, *Hoeber* und *Mond* über das Wesen der S. R. der roten Blutkörperchen klinischerseits eine wesentliche Stütze.

Der Umstand, daß nicht in sämtlichen Fällen meiner Untersuchungsreihe eine Übereinstimmung zwischen S. R. und Globulinmenge festzustellen ist, gibt mir Veranlassung, noch etwas näher auf die Theorien über die Ursache der beschleunigten Sedimentierung der roten Blutkörperchen einzugehen. Die Mehrzahl der Autoren erblickt, wie wir gesehen haben, das entscheidende Moment für die Beschleunigung der S. R. in der Verschiebung der Plasmakolloide. Stimmen nun zwar *Fahraeus* und die *Hoeber*sche Schule in diesem Punkte überein, so weicht ihre Auffassung über die Folgeerscheinungen der Plasmaveränderungen voneinander ab. *Fahraeus* ist von seiner eingangs erwähnten Umladungstheorie abgegangen, während *Hoeber* und *Mond* auf Grund ihrer letzten Untersuchungen weiterhin daran festhalten. *Wiechmann*[15]) weist darauf hin, daß es zur Entscheidung dieser Frage notwendig sei, die Ladung der durch keine willkürlichen Eingriffe veränderten Erythrocyten im Plasma selbst zu messen.

Unabhängig von der Frage der elektrischen Umladung der Erythrocyten und nicht so umstritten ist die als Folgeerscheinung der Plasmaverschiebung beobachtete Änderung der Viscosität und deren Einfluß auf den Ablauf der S. R. Die Erhöhung der Viscosität, entsprechend einer Vermehrung der Globuline, hat eine Beschleunigung der Sedimentierung der roten Blutkörperchen zur Folge. *Hoeber* und *Mond*[3]) begründen den beschleunigten Ablauf der S. R. bei steigender Viscosität mit der Annahme, letztere begünstige nicht nur ein Haften der einzelnen Eiweißteilchen aneinander, sondern auch eine Verklebung der roten Blutkörperchen, nachdem sich die viscösen Stoffe an ihre Oberfläche angeheftet haben.

Es wäre jetzt noch die Frage zu erörtern, auf welche direkten Einflüsse die Änderung in der kolloidalen Zusammensetzung des Plasmas zurückzuführen ist. *Linzenmeier*[5]) faßt sie als Folgeerscheinung von Abwehrreaktionen des Organismus auf (Abbauprodukte), andere führen sie auf einen erhöhten Zellzerfall zurück.

Ebenfalls auf Plasmaveränderungen, aber nicht auf eine Verschiebung der Eiweißkörper, sondern des Cholesterin-Lecithin-Quotienten, bezieht *Kuerten*[16]) die Abweichungen im Ablauf der S. R.

Die Mehrzahl der Autoren weist der Größe, Gesamtzahl und dem Hämoglobingehalt der Erythrocyten eine mehr oder weniger große Bedeutung für den Ausfall der S. R. zu (*Wiechmann*[15]), *Bürker*[17]), *Abderhalden*[10]), *Bönniger* und *Herrmann*[18]); es kann aber geltend gemacht werden, daß beim Menschen und den einzelnen Tiergattungen die genannten Verhältnisse, abgesehen von den Blutkrankheiten (vgl. Fall 1 und 11), gewöhnlich nur innerhalb der nicht allzuweiten physiologischen Grenzen variieren.

*Auf Grund meiner Resultate bin ich geneigt, in Übereinstimmung*

*mit der Mehrzahl der Autoren, besonders auch den letzten Untersuchungsergebnissen von Hoeber und Mond, für den Ablauf der S. R. in erster Linie den Albumin-Globulin-Quotienten des Blutserums verantwortlich zu machen, wenn auch zugegeben werden muß, daß nicht in allen Fällen meiner Versuchsreihe Senkungsbeschleunigung und Globulinvermehrung absolut parallel gehen; es ist daher nicht von der Hand zu weisen, daß außer der Veränderung der Plasmakolloide noch andere Ursachen für einen veränderten Ablauf der Senkungsreaktion der roten Blutkörperchen in Betracht kommen können.*

---

## Literatur.

[1]) *Fahraeus*, Biochem. Zeitschr. **89**. 1918. — [2]) *Plaut*, Münch. med. Wochenschrift Jg. 67, S. 279. — [3]) *Hoeber* und *Mond*, Klin. Wochenschr. Jg. 1, Nr. 49. — [4]) *Westergren*, Klin. Wochenschr. Jg. 1, Nr. 27. — [5]) *Linzenmeier*, Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 48, Nr. 30; Arch. f. Gynäkol. **113**, 608; Zentralbl. f. Gynäkol. Jg. 46. — [6]) *W.* u. *H. Loehr*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **29**, 139. 1922. — [7]) *Sachs* und *von Oettingen*, Münch. med. Wochenschr. Jg. 68, Nr. 12. — [8]) *Frisch*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **48**, 145. — [9]) *Frisch-Starlinger*, Med. Klinik 1921, Nr. 38/39. — [10]) *Abderhalden*, Münch. med. Wochenschr. Jg. 68, S. 973. — [11]) *Caspari*, *Eliasberg* u. *Fiegel*, Klin. Wochenschr. Jg. 2, Nr. 9. — [12]) *Musa*, Klin. Wochenschr. Jg. 2, Nr. 34. — [13]) *Rusznyak*, Biochem. Zeitschr. **133**, 370. — [14]) *Howe*, Journ. of. biol. chem. **49**, Nr. 1 (Ref.: Ber. über d. ges. Physiol. u. exp. Pharmakol. **11**, S. 402/403). — [15]) *Wiechmann*, Klin. Wochenschr. Jg. 2, Nr. 13. — [16]) *Kuerten*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **185**, 248. — [17]) *Bürker*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 16. — [18]) *Bönniger* und *Herrmann*, Klin. Wochenschr. Jg. 2, Nr. 16.

(Aus der Inneren Klinik des Städtischen Krankenhauses in Münster i. W. [Dirig. Arzt: Prof. Dr. *J. Arneth*].)

# Über das qualitative Verhalten sämtlicher weißer Blutzellenarten (nach Arneth) bei der Pneumonie.

Von

Prof. **Arneth** und Dr. **Albacht.**

*(Eingegangen am 25. Oktober 1923.)*

Frühere Untersuchungen[1]) haben gezeigt, daß die *neutrophilen Zellmassen* im Blute bei der Pneumonie sowohl bei starker Vermehrung als bei starker Verminderung, also bei Leukocytose bis herunter zur Leukopenie, qualitativ in charakteristischer Weise — entsprechend dem klinischen Verlaufe — mehr oder weniger schwere, gesetzmäßige Blutbildverschiebungen „nach links" erfahren.

Ganz abweichend davon zeigten die *eosinophilgranulierten Zellen* des Blutes[2]) nach völligem Verschwundensein auf der Höhe der Pneumonie bei ihrer Rückkehr ins Blut ein meist „nach rechts" verschobenes oder normales qualitatives Verhalten, oft gefolgt von einer postpneumonischen Eosinophilie, letztere auch in geringem Maße mit Linksverschiebung. Von einem massenhaften Verbrauch und Ersatz konnte also hier im Gegensatze zu den Neutrophilen keine Rede sein[3]).

Begreiflicherweise konnte man darauf gespannt sein, wie sich das Verhalten der *Lymphoidzellen* (= Lymphocyten + Monocyten), die zahlenmäßig die zweitwichtigste Zellart des Blutes darstellen, bei der Pneumonie gestaltet. Es handelt sich bei ihnen nicht um eine enorme Vermehrung wie bei den Neutrophilen, aber auch nicht um ein völliges Verschwinden aus der Blutbahn wie bei den Eosinophilen und Mastzellen. Kompliziert ist das Studium ihres Blutbildes dadurch, daß das Auftreten der *azurgranulierten Zellen* und der *Türk*schen *Zellen*, wie von *Arneth* in eingehender Weise gezeigt wurde[4]), aufs engste mit ihnen verbunden ist, so daß das qualitative Blutbild auch dieser Zellen gleichzeitig verfolgt werden muß.

Mit dem Studium des qualitativen Lymphoidzellenblutbildes, dessen normaler Durchschnittswert von *Arneth* aufgestellt wurde[5]), und dem

---

[1]) *Arneth,* Qualitative Blutlehre. 2 Bände, 660 S., 32 Tafeln. 1920. Ab S. 83. Jetzt im Verlag H. Stenderhoff, Münster i. W.

[2]) l. c. ab S. 438. [3]) l. c. S. 455.

[4]) Zeitschr. f. klin. Med. 1922, **95**, 201, bzw. Qualitative Blutlehre S. 293.

[5]) l. c. S. 480 bzw. 508.

der azurgranulierten und *Türk*schen Zellen bei der Pneumonie soll sich die vorliegende Arbeit *in erster Linie* beschäftigen; es wurden aber gleichzeitig, um ein vollständiges Bild über das Verhalten der weißen Blutzellen bei der Pneumonie zu geben, noch einmal auch das Blutbild der Neutrophilen und Eosinophilen und, soweit als möglich, auch das der Mastzellen berücksichtigt.

Bei den Neutrophilen und Eosinophilen hat *Arneth* bereits durch den Vergleich der erhaltenen qualitativen Resultate mit den früheren lediglich quantitativen gezeigt[1]), daß die bisherigen Anschauungen über die Leistungen dieser Blutzellen bei der Pneumonie völlig revidiert werden müssen. Alle früheren Autoren klagten[2]), daß sie den Schlüssel zur Erklärung der ungeheuer mannigfachen Blutbefunde bei der Pneumonie nicht hätten finden können. Das qualitative Blutbild macht die Erklärung jetzt offenbar möglich. Ähnlich konnte dies auch von *Arneth* und anderen Autoren in großem Umfange bezüglich aller möglichen anderen physiologischen und pathologischen Zustände gezeigt werden.

Auch die in dieser Arbeit enthaltenen Resultate werden beweisen, daß es nur einen geringen Wert für die Erforschung der Blutzellenarbeit hat, sich nur mit den quantitativen Verhältnissen zu begnügen, wozu *Arneth* auch die Differentialzählung rechnet, die qualitativen aber mehr oder weniger zu vernachlässigen. Die für das qualitative Studium aufgewandte Mühe ist allerdings bedeutend, nach der Natur der Sache aber nicht zu umgehen; sie macht sich dafür reichlich belohnt. Dies sollten auch diejenigen Blutforscher und Kliniker bedenken, die sich mit der Methode noch nicht befreundet haben und lediglich quantitativ arbeiten, ohne wesentlich vorwärtszukommen.

Wir beginnen mit 2 *extremen Fällen*, einem zum Tode führenden Pneumoniefalle und einer Dreilappenpneumonie schweren Verlaufes, bei der aber eine rasche und vollkommene Krisis eintrat, so daß die Genesung ohne Komplikationen erfolgte. Ausgesprochene Veränderungen sind natürlich bei solchen Beispielen am ersten klar und durchsichtig zu erwarten[3]).

Fall 1. Frau Scho., 62 Jahre, aufgenommen 7. IV. 1922. Etwas schwachsinnige Frau, von den Hausbewohnern im Bette aufgefunden, angeblich seit einer Woche krank, will Frösteln gehabt haben. — Bei Eintritt rechter Unterlappen völlig gedämpft, Bronchialatmen und etwas Knistern, kein frisches Sputum. — 12. IV. Spitze des Unterlappens noch stark gedämpft und schwaches Bronchialatmen, untere Hälfte tympanitisch gedämpft, hier subcrepitierendes

---

[1]) l. c. ab S. 104. [2]) l. c. S. 86.

[3]) Die zur Eintragung der Blutbefunde benutzten Schemata (Qualitative Blutlehre, Tafel 22 und 23) stellen wir uns jetzt immer aus der Hand in groben Strichen auf einem Blatt Papier (ohne Lineal) her, was in gut $^1/_2$ Min. geschehen ist. — Bei der Rubrizierung muß man sich immer erst genau das betreffende Präparat angesehen haben, um sich von dem Gelungensein der Färbung zu überzeugen. Dieselbe fällt zuweilen verschieden aus, auch bei gleicher Technik. Die Dicke des Ausstrichs, das Blut selbst (verschiedener Alkalescenzgrad) und andere Faktoren spielen dabei offenbar eine Rolle.

Rasseln; fühlbares grobes Reiben. Ziemlich frischer pneumonischer Auswurf. — 13. IV. Schweißausbruch. — 14. IV. Unterlappen in unterer Hälfte tympanitisch gedämpft, obere Hälfte total. Rasseln über der ganzen Seite. Herzschwäche. *Tod.* — *Sektion*: Schlaffe Pneumonie des rechten Unterlappens (rote Hepatisation); beginnende Anschoppung im rechten Oberlappen. Frische Pleuritis. Herz: in Diastole still, schlaff, allseitig erweitert; grauer, weicher Herzmuskel. Leber: Vergrößert, Zeichnung nicht deutlich. Milz: Vergrößert, Pulpa zerfließlich.

| | Morgens | Abends | Puls |
|---|---|---|---|
| 7. IV. | — | 38,1° | 120 |
| 8. IV. | 38,1° | 38,9° | 108—112 |
| 9. IV. | 39,0° | 40,0° | 125—130 |
| 10. IV. | 39,6° | 39,4° | 120—122 |
| 11. IV. | 38,8° | 39,2° | 130—128 |
| 12. IV. | 39,1° | 40,0° | 120—122 |
| 13. IV. | 38,3° | 39,0° | 128—122 |
| 14. IV. | 38,4° | 39,8° | 128—135 |

*Tabelle I. Quantitatives Blutbild.*

| Fall 1. Scho. | Gesamtleukocytenzahl | Prozente | | | | | Absolute Zahlen | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Neutrophile | Eosinophile | Mastzellen | Lymphocyten | Monocyten | Neutrophile | Eosinophile | Mastzellen | Lymphocyten | Monocyten |
| 9. IV. 22. | 15000 | 81,2 | — | — | 7,52 | 11,28 | 12180 | — | — | 1128 | 1692 |
| | | | | | 18,8 | | | | | 2820 | |
| 10. IV. 22. | 12000 | 86,0 | — | — | 5,7 | 8,3 | 10320 | — | — | 684 | 996 |
| | | | | | 14,0 | | | | | 1680 | |
| 12. IV. 22. | 22500 | 92,4 | — | — | 3,7 | 3,9 | 20790 | — | — | 838 | 872 |
| | | | | | 7,6 | | | | | 1710 | |
| 14. IV. 22. | 23000 | 85,2 | — | — | 11,1 | 3,7 | 19596 | — | — | 2553 | 851 |
| | | | | | 14,8 | | | | | 3404 | |

a) *Neutrophiles* (Tabelle II), *eosinophiles und Mastzellenblutbild.*

Das *neutrophile Blutbild* zeigt die bekannte starke Schädigung („Linksverschiebung"), die bis zum Tode anhält, zum Ausdruck dafür, daß die Infektionswirkung ebensolange in gleichem Maße dauerte, und die neutrophilen Schutzzellen nicht imstande waren, die Oberhand zu gewinnen, trotzdem sie prozentual und absolut hohe Werte erreichten.

*Tabelle II. Neutrophiles Blutbild.*

| Fall 1. Scho. | I. Klasse | | | | | II. Klasse | | | III. Klasse | | | | IV. Klasse | | | | | V. Kl. u. mehr | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Datum | M | W a | W b | T a | T b | 2K | 2S | 1K 1S | 3K | 3S | 2K 1S | 2S 1K | 4K | 4S | 3K 1S | 3S 1K | 2K 2S | | | |
| 9. IV. 22. | — | — | 1 | 11 | 15 | 3 | 32 | 16 | 1 | 3 | 10 | 8 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 10. IV. 22. | — | — | 3 | 16 | 24 | — | 34 | 12 | — | 4 | 1 | 6 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | 3S2K | | |
| 12. IV. 22. | — | — | 1 | 15 | 25 | 1 | 23 | 23 | — | 3 | 4 | 4 | — | — | — | — | — | 1 | — | — |
| 14. IV. 22. | — | — | 1 | 4 | 20 | — | 42 | 17 | 1 | 2 | 7 | 6 | — | — | — | — | — | — | — | — |

*Tabelle III. Qualitatives Blutbild der Lymphoidzellen und Azurgranuliertes Blutbild (⁰/₀).*

| Fall 1. Scho. | Lymphocyten | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Monocyten | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ges.-Zahl | Klein | | | | | | | Mittel | | | | | | | Groß | | | | | | | Ges.-Zahl | Übergangszellen | | | | | | | | |
| | | Ges.-Zahl | R a | R b | W a | W b | T | P | Ges.-Zahl | R a | R b | W a | W b | T | P | Ges.-Zahl | R a | R b | W a | W b | T | P | | Mo | W | T a | T b | 2 K | 2 S | 1 K 1 S | | |
| 9. IV. 22. | 40 | 15 | 1 | 11 | 1 | 2 | — | — | 25 | — | 24 | 1 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 60 | 8 | 24 | 17 | 1 | — | 6 | 4 | — | — |
| | *1 T. 9* | *1 T.* | — | — | — | *1 T.* | — | — | *9* | — | *9* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 10. IV. 22. | 41 | 12 | 4 | 6 | 1 | 1 | — | — | 27 | 2 | 14 | 1 | 6 | 1 | 3 | 2 | 1 | — | 1 | — | — | — | 59 | 10 | 15 | 11 | 7 | — | 8 | 8 | — | — |
| | *5* | *1* | — | *1* | — | — | — | — | *4* | — | *4* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 12. IV. 22. | 49 | 28 | 11 | 11 | 5 | 1 | — | — | 11 | 1 | 8 | — | 1 | — | 1 | 10 | 1 | 6 | 1 | 2 | — | — | 51 | 10 | 15 | 8 | 6 | 1 | 7 | 4 | — | — |
| | *7 T. 9* | *1 T. 3* | — | *1 T. 3* | — | — | — | — | *3 T. 3* | — | *3 T. 3* | — | — | — | — | *3 T. 3* | — | *3 T.* | *1* | *2* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 14. IV. 22. | 75 | 39 | 20 | 11 | 5 | 1 | — | 2 | 26 | 3 | 14 | 2 | 2 | 2 | 3 | 10 | — | 8 | 1 | 1 | — | — | 25 | 3 | 4 | 5 | 1 | 1 | 4 | 7 | — | — |
| | *13 T. 5* | *3 T.* | — | *3 T.* | — | — | — | — | *3 T. 3* | — | *2 T. 3* | — | *1 T.* | — | — | *7 T. 2* | — | *6 T. 2* | — | *1 T.* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |

Anmerkung. Die zweiten Reihen (kleinere, schrägstehende Ziffern) enthalten immer das zu dem betreffenden Falle gehörige azurophile Blutbild.

Die *Eosinophilen* und *Mastzellen* sind völlig aus der Blutbahn verschwunden, so daß bei sämtlichen Durchmusterungen kein einziges Exemplar aufgefunden wurde.

### b) *Lymphoidzellenblutbild* (Tabelle III).

Quantitativ handelt es sich bei stark reduzierten Prozentsätzen (die also nicht maßgebend sind) um etwa normale absolute *Gesamtwerte* (Tabelle I), nur am Todestag ist die Anzahl etwas höher. Innerhalb dieser normalen absoluten Beträge ist aber wieder quantitativ und qualitativ eine große Umstellung zu verzeichnen. In 1. Linie sind die Monocyten sehr stark auf Kosten der Lymphocyten vermehrt; es besteht also eine absolute *Monocytose.* Am 9. IV. sind es mehr Monocyten wie Gesamtlymphocyten, und zwar auf Kosten der kleinen und großen Lymphocyten (Tabelle III), aber nicht dadurch bedingt (siehe unten), während die Mittelgroßen ihre Prozentsätze bewahren.

Die *kleinen Lymphocyten* zeigen dabei ein völlig verändertes qualitatives Blutbild gegenüber der Norm. Die sonst sehr stark überwiegenden Ra-Zellenmengen sind in den ersten beiden Befunden fast verschwunden, die älteren Rb-Zellen dagegen konstant bis zum Schlusse in etwa normalen Prozentsätzen vorhanden. Die W-Zellen der kleinen Lymphocyten, die sich ja aus den Ra-Zellen entwickeln müssen, sind natürlich ebenfalls stark vermindert. T- und P-Zellen, die normal schon sehr spärlich vorhanden sind, fehlen ganz. Aus den beiden Befunden am 12. und 14. IV. ist dann weiter bemerkenswerterweise zu ersehen, daß sich das qualitative Blutbild der kleinen Lymphocyten mit dem Wiederansteigen der absoluten Zahlen bis zum Tode dem normalen wieder zunehmend stark genähert hat, während die absolute

Monocytose in etwas geringerem Grade noch weiter besteht. Es sind dies also 2 unabhängig voneinander laufende Vorgänge. Ähnlich wie bei den Ra-Zellen ist es bei den W-Zellen der kleinen Lymphocyten.

Die *mittelgroßen Lymphocyten* zeigen zunächst (9. IV.) normale relative und auch ungefähr normale absolute Werte, aber Rechtsverschiebung (bes. Rb-Zellen). Das Verhältnis bleibt auch weiterhin so, von den absoluten Schwankungen abgesehen; die Rechtsentwicklung macht sogar noch weitere Fortschritte (T-, P-Zellen).

*Quantitativ* findet demnach gleichsam eine Schaukelbewegung im Lymphoidzellenblutbilde statt mit dem Drehpunkte bei den mittelgroßen Lymphocyten, die die relativ konstantesten Verhältnisse auch im *qualitativen* Blutbilde beibehalten. Es besteht also zunächst stärkere Monocytose und Lymphopenie, zuletzt geringe Lymphocytose bei gegen Anfang verminderten, aber immer noch erhöhten Monocytenwerte.

Ausgesprochen sind die qualitativen Verhältnisse auch bei den großen *Lymphocyten und Monocyten*, die ja nach der Auffassung *Arneths* zusammen gehören.

Zu Anfang ist zur Zeit der stärksten absoluten Monocytose eine Rechtsverschiebung vorhanden, so daß die jugendlichen Vorstufen = die großen Lymphocyten ganz fehlen. Weiterhin kommt es aber zu stärkerer Linksverschiebung mit reichlicherer Anwesenheit von großen Lymphocyten, was immer auf vermehrten Verbrauch hindeutet.

Dabei ist zu bemerken, daß beim Monocytenblutbilde an sich nur selten Zellen der 3. Klasse erscheinen, Verschiebungen also innerhalb der großen Lymphocyten und der Monocytenklassen selbst beurteilt werden müssen.

Diese Linksverschiebung hält bis zum Tode an, die absolute Menge der Monocyten fällt gleichzeitig.

Es besteht demnach auf Pneumoniehöhe (wie viele Tage bereits nach Beginn verstrichen waren, läßt sich aus der Vorgeschichte nicht bestimmen) nach der *Arneth*schen Bezeichnungsweise eine Hypermonocytose zu Anfang und dann eine Hypomonocytose — neben einer Hyperlymphopenie zu Beginn, die gegen Ende in eine Normolymphocytose übergeht. In keinem Falle kann es sich daher im Gegensatze zu den Neutrophilen um einen ungestümen Verbrauch von Lymphoidzellen handeln; die Monocyten zeigen zu Anfang infolge vermehrten, nicht übermäßigen Bedarfes lediglich nur eine vermehrte Ansammlung im Blute, z. B. ähnlich wie die Neutrophilen während der Verdauung, und die Lymphocyten sind vermindert und nach rechts verschoben, weil sie sogar weniger als normal benötigt sind, etwa wie die Neutrophilen im Hungerzustande. Die Monocyten und Lymphocyten gehen also zunächst ganz andere Wege bei der pneumonischen Infektion wie die Neutrophilen, im Wesen kommt ihr Verhalten mehr dem der Eosinophilen und Mastzellen näher, ist aber mit ihm nicht identisch. Diese Verhältnisse ändern sich allmählich in den folgenden Tagen bis zum Todeseintritt, die Lymphocyten nehmen jetzt an Zahl wieder zu, offenbar werden sie jetzt mehr im Körper wieder beansprucht, und damit wird ihr Blutbild wieder annähernd normal. Der Monocytenverbrauch steigt ebenfalls bei etwa gleichbleibenden Zählwerten etwas mehr als die normalen Reservevorräte leisten können, so daß das Blutbild sich verjüngt = nach links verschiebt.

Jede Zellart folgt also anderen (eigenen) Gesetzen; demnach müssen ihnen auch *ganz verschiedene Aufgaben* im Körper und speziell bei den infektiösen Abwehrprozessen zukommen. Ein Schema für alle Blutzellenarten ist also nicht aufstellbar, und ist dies bei ihrem ganz ver-

schiedenen Aufbau (Kern und Protoplasmabeschaffenheit, Reaktion usw.) auch selbstverständlich. Dies gilt auch für die sämtlichen folgenden Fälle. Wenn wir sehen, daß die Neutrophilen bei der Pneumonie in schwerster Kampfstellung tätig sind, die Eosinophilen und Mastzellen sich gar nicht an der Abwehr beteiligen, die Lymphocyten sich ebenfalls zunächst nur ganz passiv verhalten, und die Monocyten zu Anfang einen physiologischen und erst späterhin einen gesteigerten Bedarf verraten, was wir nun alles und nur mit Hilfe des qualitativen Blutbildes erkennen können, so ist die große Bedeutung dieser Methode für die *biologische Auffassung* der Zelltätigkeit im Blute ersichtlich.

Es muß lediglich eine *Insuffizienz der Neutrophilen* im vorliegenden Falle für den Todeseintritt verantwortlich gemacht werden, zugleich mit der *akuten Herzschwäche*, die natürlich wieder als eine Folge der nicht genügend abgewehrten feindlichen Giftstoffe erscheint. In Anbetracht dessen, daß das Herz von Anfang an schwach war, und ein ausgesprochener Herztod eintrat (alle Herzmittel versagten), ist weiterhin auf Grund der relativ nicht zu hochgradigen Schädigung des neutrophilen Blutbildes anzunehmen, daß die Giftwirkung nur relativ für das Herz zu stark war, da wir sonst bei intaktem Herzen viel schwerere Verschiebungen bei tödlichem Ausgange sehen. An sich wäre also nach dem Blutbefunde allein die *Prognose* nicht zu ungünstig zu stellen gewesen, womit auch das Ergebnis der Lungensektion bis zu einem gewissen Grade übereinstimmt.

Am 9., 10. und 12. IV. wurden vereinzelte *kernhaltige Rote* gefunden, relativ am häufigsten am 14. IV., wo auch polychromatische und basophil punktierte Erythrocyten reichlicher vorhanden waren. Es lag also hier gleichfalls ein zunehmender Schädigungsvorgang vor.

In allen 4 Untersuchungen fanden sich *neutrophile Riesenzellen* mit stark segmentierten Kernen wie 3 S 2 K, 7 K in geringer Menge. Die starke Linksverschiebung ist also kein Gegengrund für ihr Auftreten, und werden wir diesem eigenartigen Verhalten noch öfter begegnen.

*Azurophiles Blutbild* (Tab. III).

In allen 4 Untersuchungen sehen wir mit Rücksicht auf die Rechtsverschiebung bzw. normale Beschaffenheit des Lymphocytenblutbildes gleichmäßig eine auffallend spärliche *Lymphocytenazurgranulation* (*Michaelis* und *Wolff*). Entweder war diese wichtige Funktion der Zellen wenig benötigt (die Zahl der azurgranulierten Lymphocyten schwankte nur zwischen 5—9%) oder die Entwicklung des Lymphocytenblutbildes nach rechts hatte zum Zwecke, gerade eine Neubildung dieser Granulation zu begünstigen, da sie sich ja nur in älteren, besonders ausgereiften Zellen mit Vorliebe entwickelt. Letztere Annahme dürfte jedoch wenig Wahrscheinlichkeit für sich haben.

Die *Monocytenazurgranulation* (*Naegeli*) war mit dem uns zur Verfügung stehenden Farbstoff sehr gut darstellbar und überall sehr reichlich vorhanden. Die Zellen waren damit bis zum Rande vollgestopft. Die Monocyten zeichneten sich alle außerdem durch eine besondere Breitleibigkeit aus, besonders im ersten Präparate. Auch bei den Rb- und Wa- und Wb-Zellen der kleinen und mittelgroßen Lymphocyten fand sich teilweise typische feinkörnige monocytäre Granulation.

Daneben konnte man wieder typische Rb- und Wb-Lymphocyten nur mit charakteristischen, fast tropfenförmigen, groben Lymphocytenazurgranulis sehen.

Ähnlich wie in der unten zitierten Arbeit[1]) konnte eine Differenzierung von azurophilen Granulis (*Michaelis* und *Wolff*) in den Monocyten wegen der mit unserem Farbstoff sehr gut darstellbaren, massenhaften spezifischen Monocytenazurgranulation, die mit ersterer nicht verwechselt werden darf, nicht vorgenommen werden, da die Korngröße der Granulation von *Michaelis* und *Wolff* in den Monocyten ebenfalls nur fein und an sich spärlicher zu sein pflegt. Bei der Durchmusterung eines Präparates mit starker Monocytose bei gut gelungener Darstellung der massenhaften Azurgranulation in den großen Zellexemplaren gewinnt man einen mächtigen Eindruck von der Bedeutung dieser ebenfalls spezifischen Granulation, die bisher zweifellos zuwenig gegenüber den anderen Granulationen beachtet wurde.

In Präparaten wie in vorliegenden kann es unter Umständen Schwierigkeiten machen, neutrophile Wa- und Wb-Zellen gegenüber mittelgroßen Wa- und Wb-Lymphocyten auseinanderzuhalten, wenn die letzteren ebenfalls Monocytengranulation zeigen (die der neutrophilen ähnlicher ist), und die Granulation nach *Michaelis* und *Wolff*, wie hier meist, fehlt. Die schwache Basophilie des Protoplasmas ist bei beiden vorhanden und ist dies bei beiden breitleibig. Bei den lymphocytären Mittel T- und P-Zellen waren zuweilen in den Schlingen noch Kernkörperchen (Zeichen ihrer lymphatischen Zugehörigkeit) anzutreffen. Dasselbe war besonders auch bei den 2 K-, 1 K 1 S- und selbst 2 S-Monocyten der Fall, deren Abstammung also ebenfalls als eine lymphocytäre (von den großen Lymphocyten her) zu betrachten sein wird. In allen Präparaten sind nur diejenigen Zellen als große Lymphocyten rubriziert worden, die keine Monocytengranulation hatten. Bei den mittelgroßen Lymphocyten war die Trennung nicht möglich, weil im Schema bis jetzt keine Rubriken dafür vorgesehen sind.

*Türk*sche *Zellen* (Tab. III).

Auch diese Zellen gehen ihre eigenen Wege. Obwohl sie fast nur den Charakter älterer, jedoch nicht zu alter Zellen (Rb, Wa und Wb) tragen, sind sie bei den ersten Untersuchungen, wo genügend ältere Zellen vorhanden waren, doch fast nicht anzutreffen, was funktionell zu den obigen Ausführungen bei den Lymphocyten und azurgranulierten Zellen paßt, oder man muß wieder annehmen, daß die Rechtsverschiebung des Lymphocytenblutbildes gerade die Bildung dieser Zellen begünstigen soll, was jedoch wenig wahrscheinlich sein dürfte. Erst in den beiden letzten Untersuchungen tritt eine Vermehrung auf, zusammen wieder mit einer stärkeren Inanspruchnahme der Lymphocyten. Die *Türck*schen Zellen sind also auf Pneumoniehöhe in pathologischer Weise vermerkt, bei keineswegs nach links verschobenem Lymphocytenblutbilde. *Arneth* hat früher (l. c.) ihre Ausbildung mit einer besonders in Anspruch genommenen Funktion einer entsprechenden Anzahl von herangereiften Lymphocyten erklärt. Ihr abnorm zahlreiches Auftreten muß nach allem als prognostisch ungünstig erscheinen, in den anderen günstig verlaufenen Fällen haben wir wenigstens keine so hohen Zahlen beobachtet.

Fall 2. Ge., Anton, Knecht, 17 Jahre. Schüttelfrost am 14. III. morgens auf dem Felde. Eingetreten am 17. III. abends. Pneumonie des rechten Unterlappens. — 18. III. Ausbreitung auf rechten Oberlappen. Auswurf dünnflüssig-blutig. 52 Hb., 4 130 000 Rote. — 19. III. Rechter Oberlappen ganz gedämpft, starkes Bronchialatmen. Nachts große Unruhe, will das Bett verlassen. — 20. III. Über rechtem Unterlappen leichte Tympanie, etwas Knistern, verstärkter Pectoralfremitus. Verläßt das Bett. — 21. III. Auch vorne über Oberlappen leicht tympanitisch, Knistern auf beiden Lappen. Frischer dünnblutiger Auswurf. — 22. III.

[1]). *Arneth* und *Ostendorf*, Über die Verdauungsleukocytose auf Grund qualitativer Blutuntersuchung nach *Arneth*. Fol. haematol. Arch. 1923.

Ganzer linker Unterlappen gedämpft, lautes Bronchialatmen, etwas Knistern. Rechts fortschreitende Aufhellung, Knistern, subcrepitierendes Rasseln, schwaches Bronchialatmen. — 23. III. Befund derselbe. — 24. III. Krise. Rechter Oberlappen: Noch Bronchialatmen und tympanitischer Schall, Knistern. — 25. III. Linker Unterlappen ganz aufgehellt, über ganzer rechter Lunge nunmehr vereinzelte Rasselgeräusche. — 27. III. Fast normaler Lungenbefund.

| | Morgens | Abends | Puls |
|---|---|---|---|
| 17. III. | — | 39,3° | 114 |
| 18. III. | 39,5° | 39,9° | 114—114 |
| 19. III. | 39,4° | 39,5° | 108—102 |
| 20. III. | 39,2° | 38,7° | 100—110 |
| 21. III. | 39,2° | 39,2° | 94—102 |
| 22. III. | 39,6° | 39,4° | 100—100 |
| 23. III. | 39,0° | 37,6° | 100— 78 |
| 24. III. | 36,4° | 36,2° | 74— 68 |
| | dauernd unter 37,0° | | |

*Tabelle IV. Quantitatives Blutbild.*

| | | Prozente | | | | | Absolute Zahlen | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Fall 2 Ge. | Gesamt-Leukocytenzahl | Neutrophile | Eosinophile | Mastzellen | Lymphocyten | Monocyten | Neutrophile | Eosinophile | Mastzellen | Lymphocyten | Monocyten |
| 18. III. | 27000 | 93,5 | — | — | 4,42 | 2,08 | 25245 | — | — | 1193 | 562 |
| | | | | | 6,5 | | | | | 1755 | |
| 19. III. | 17000 | 87,2 | — | — | 7,9 | 10,9 | 14824 | — | — | 914 | 1262 |
| | | | | | 18,8 | | | | | 2176 | |
| 20. III. | 16500 | 91,6 | — | — | 5,9 | 2,5 | 15114 | — | — | 970 | 416 |
| | | | | | 8,4 | | | | | 1386 | |
| 21. III. | 24000 | 94,6 | — | — | 4,27 | 1,13 | 22704 | — | — | 1029 | 272 |
| | | | | | 5,4 | | | | | 1296 | |
| 22. III. | 22600 | 92 | 0,2 | — | 6,6 | 1,2 | 20792 | 45 | — | 1492 | 271 |
| | | | | | 7,8 | | | | | 1763 | |
| 24. III. | 10000 | 71,4 | 2,2 | 0,4 | 22,4 | 3,6 | 7140 | 220 | 40 | 2236 | 364 |
| | | | | | 26 | | | | | 2600 | |
| 26. III. | 9000 | 59,8 | 2,4 | 1,4 | 33,9 | 2,5 | 5382 | 216 | 126 | 3047 | 229 |
| | | | | | 36,4 | | | | | 3276 | |
| 28. III. | 10500 | 58,75 | 1,25 | 1,25 | 36,8 | 1,9 | 6169 | 131 | 131 | 3866 | 203 |
| | | | | | 38,75 | | | | | 4069 | |
| 30. III. | 8500 | 65,25 | 1,0 | 1,25 | 30,6 | 1,9 | 5546 | 85 | 106 | 2597 | 166 |
| | | | | | 32,5 | | | | | 2763 | |
| 1. IV. | 10500 | 55,0 | 1,2 | 1,6 | 35,9 | 6,3 | 5775 | 126 | 168 | 3766 | 665 |
| | | | | | 42,2 | | | | | 4431 | |
| 4. IV. | 12500 | 58,8 | 4,8 | 1,6 | 28,5 | 6,3 | 7350 | 600 | 200 | 3562 | 788 |
| | | | | | 34,8 | | | | | 4350 | |
| 11. IV. | 13000 | 50,25 | 9,75 | 1,25 | 29,84 | 8,91 | 6533 | 1268 | 162 | 3879 | 1158 |
| | | | | | 38,75 | | | | | 5037 | |
| 18. IV. | 6500 | 49,5 | 8,75 | 1,25 | 34,0 | 6,5 | 3218 | 569 | 81 | 2211 | 421 |
| | | | | | 40,5 | | | | | 2632 | |

*a) Neutrophiles Blutbild* (Tab. V).

Bis zur Krisis ist die 1. (besonders) und 2. Klasse überfüllt auf Kosten der anderen; mit der Krise setzt sofort als Ausdruck der Überwindung der Infektion die Rechtsentwicklung bis zur Norm ein; diese wird in 4—5 Tagen erreicht.

*Tabelle V. Neutrophiles Blutbild.*

| Fall 2 Ge. | 1. Klasse | | | | | 2. Klasse | | | 3. Klasse | | | | 4. Klasse | | | | | 5. Klasse u. mehr | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Datum | M | W a | W b | T a | T b | 2K | 2S | 1K 1S | 3K | 3S | 2K 1S | 2S 1K | 4K | 4S | 3K 1S | 3S 1K | 2K 2S | | | |
| 18. III. 22. | — | — | — | 13 | 26 | — | 36 | 16 | — | 3 | 2 | 3 | — | — | — | — | 1 | — | — | - |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | 3S 2K | | |
| 19. III. 22. | — | — | — | 22 | 19 | — | 39 | 8 | — | 4 | 1 | 6 | — | — | — | — | — | 1 | — | — |
| 20. III. 22. | — | — | — | 30 | 34 | — | 25 | 10 | — | 1 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | - |
| 21. III. 22. | — | — | 1 | 21 | 19 | — | 42 | 14 | — | — | 1 | 2 | — | — | — | — | — | — | — | |
| 22. III. 22. | — | — | 1 | 15 | 23 | 1 | 35 | 17 | — | 3 | 2 | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 24. III. 22. | — | — | — | 10 | 22 | — | 41 | 16 | 1 | 1 | 1 | 7 | — | — | — | — | 1 | — | — | — |
| 26. III. 22. | — | — | — | — | 12 | — | 41 | 22 | 1 | 4 | 7 | 10 | — | — | 1 | — | 2 | | — | — |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | 2S 3K | | |
| 28. III. 22. | — | — | 1 | 4 | 15 | — | 35 | 15 | — | 4 | 7 | 14 | — | 2 | — | 1 | 1 | 1 | — | — |
| 30. III. 22. | — | — | — | 2 | 5 | — | 36 | 20 | 1 | 8 | 8 | 11 | 2 | 1 | — | 3 | 3 | — | — | — |
| 1. IV. 22. | — | — | — | 1 | 11 | — | 29 | 10 | — | 10 | 9 | 15 | 4 | — | 1 | 1 | 3 | — | — | - |
| 4. IV. 22. | — | — | — | — | 6 | — | 35 | 12 | 1 | 10 | 10 | 24 | 1 | — | 1 | — | — | — | — | - |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | 2S 5K | | |
| 11. IV. 22. | — | — | — | 1 | 4 | — | 32 | 13 | — | 14 | 8 | 19 | 4 | — | 3 | — | 1 | 1 | — | — |
| 18. IV. 22. | — | — | — | 1 | 3 | — | 27 | 19 | 1 | 9 | 14 | 15 | 4 | — | 3 | — | 4 | — | — | — |

*b) Lymphoidzellenblutbild* (Tab. VI).

Während der starken neutrophilen Leukocytose auf der Höhe der Erkrankung (mit meist über 90% Neutrophilen) bewegen sich die absoluten Werte der Gesamtlymphoidzellen (Tabelle IV) ungefähr um die Norm. Ihre Mischung ist jedoch (ebenfalls in absoluten Zahlen) verändert: die Monocyten sind reichlicher, besonders am 19. III., die Lymphocyten vermindert. Bis vor die Krise hin (am 24. III.) stellen sich ungefähr normale absolute Mischungsverhältnisse wieder her.

Es handelt sich also wieder wie beim 1. Fall in der Zeit der höchsten Auswirkung der Infektion um eine *Lymphopenie* und eine bis zur Krise zurückgehende *Monocytose*. Auch bei den qualitativen Blutbildern liegt ein ähnliches Verhalten wie bei Fall 1 vor. Es sind allerdings bei der ersten Untersuchung schon 4 Tage seit dem initialen Schüttelfroste verstrichen gewesen, aber dafür breitete sich der pneumonische Prozeß immer noch weiter aus. Die Rechtsverschiebung bei den kleinen und mittelgroßen Lymphocyten bis zur Krisis ist nicht so stark wie bei dem zum Tode führenden 1. Falle.

*Tabelle VI. Qualitatives Blutbild der Lymphoidzellen und Azurgranuliertes Blutbild (%).*

| Fall 2. Ge. | *Lymphocyten* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | *Monocyten* | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ges.-Zahl | Klein | | | | | | | Mittel | | | | | | | Groß | | | | | | | Ges.-Zahl | Übergangszellen | | | | | | | | |
| | | Ges.-Zahl | R | | W | | T | P | Ges.-Zahl | R | | W | | T | P | Ges.-Zahl | R | | W | | T | P | | Mo | W | T | | 2 K | 2 S | 1 K 1 S | | |
| | | | a | b | a | b | | | | a | b | a | b | | | | a | b | a | b | | | | | | a | b | | | | | |
| 18. III. | 68 | 57 | 28 | 12 | 9 | 8 | — | — | 9 | 2 | 2 | — | 4 | 1 | — | 2 | — | 1 | — | — | 1 | — | 32 | 1 | 5 | 8 | 8 | — | 6 | 4 | — | — |
| | 18 | 15 | — | 7 | — | 8 | — | — | 3 | — | 1 | — | 2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 19. III. | 42 | 25 | 15 | 4 | 3 | 3 | — | — | 11 | — | 6 | — | 4 | 1 | — | 6 | — | 2 | — | 2 | 1 | 1 | 58 | 4 | 12 | 15 | 17 | — | 7 | 3 | — | — |
| | 1 T. 10 | 2 | — | — | — | 2 | — | — | 5 | — | 3 | — | 1 | 1 | — | 1 T. 3 | — | 1 T. 1 | — | 2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 20. III. | 70 | 46 | 28 | 12 | 4 | 2 | — | — | 15 | — | 8 | — | 5 | 2 | — | 9 | — | 1 | — | 5 | 3 | — | 30 | 2 | 3 | 10 | 5 | — | 7 | 3 | — | — |
| | 1 T. 10 | 3 | — | 3 | | — | — | — | 4 | — | 2 | — | 2 | — | — | 1 T. 3 | — | 1 T. | — | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 21. III. | 79 | 52 | 29 | 10 | 7 | 6 | — | — | 21 | — | 13 | 1 | 3 | 2 | 2 | 6 | — | 5 | — | 1 | — | — | 21 | 1 | 7 | 8 | 1 | 1 | 2 | 1 | — | — |
| | 1 T. 9 | 1 | — | 1 | — | — | — | — | 7 | — | 6 | — | 1 | — | — | 1 T. 1 | — | 1 T. 1 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 22. III. | 85 | 68 | 38 | 10 | 13 | 7 | — | — | 10 | — | — | 1 | 6 | 3 | — | 7 | — | — | 1 | 4 | 2 | — | 15 | 1 | 6 | 4 | 1 | — | 2 | 1 | — | — |
| | 2 | 2 | — | 1 | — | 1 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 24. III. | 86 | 70 | 31 | 10 | 14 | 15 | — | — | 10 | — | 6 | — | 4 | — | — | 6 | — | 5 | — | 1 | — | — | 14 | — | — | 6 | 4 | — | 4 | — | — | — |
| | 5 T. 7 | 1 T. 2 | — | 1 T. | — | 2 | — | — | 3 T. 3 | — | 3 T. 2 | — | 1 | — | — | 1 T. 2 | — | 1 T. 2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 26. III. | 93 | 85 | 35 | 25 | 13 | 12 | — | — | 6 | — | 4 | — | 2 | — | — | 2 | — | 1 | — | 1 | — | — | 7 | — | 2 | 2 | 3 | — | — | — | — | — |
| | 1 T. 10 | 7 | — | 3 | — | 4 | — | — | 1 T. 3 | — | 1 T. 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 28. III. | 95 | 71 | 30 | 12 | 22 | 7 | — | — | 17 | — | 8 | 1 | 8 | — | — | 7 | — | 3 | 1 | 1 | 2 | — | 5 | — | — | 3 | 2 | — | — | — | — | — |
| | 2 T. 18 | 6 | — | 3 | — | 3 | — | — | 2 T. 7 | — | 2 T. 3 | 1 | 3 | — | — | 5 | — | 2 | — | 1 | 2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 30. III. | 94 | 67 | 37 | 14 | 9 | 7 | — | — | 17 | — | 8 | | 8 | 1 | — | 10 | — | 6 | 1 | 2 | — | 1 | 6 | — | — | 6 | — | — | — | — | — | — |
| | 1 T. 31 | 13 | — | 8 | — | 5 | — | — | 11 | — | 5 | — | 6 | — | — | 1 T. 7 | — | 1 T. 5 | — | 2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 1. IV. | 85 | 66 | 34 | 22 | 6 | 4 | — | — | 16 | — | 7 | — | 9 | — | — | 3 | — | 3 | — | — | — | — | 15 | 2 | 4 | 3 | 4 | — | 2 | — | — | — |
| | 24 | 11 | — | 6 | 1 | 4 | — | — | 10 | — | 6 | — | 4 | — | — | 3 | — | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 4. IV. | 82 | 63 | 35 | 15 | 7 | 6 | — | — | 16 | — | 10 | — | 6 | — | — | 3 | — | 2 | — | 1 | — | — | 18 | 1 | 7 | 5 | 3 | — | — | 2 | — | — |
| | 1 T. 14 | 9 | — | 6 | — | 3 | — | — | 14 | — | 9 | — | 5 | — | — | 1 T. 1 | — | 1 | — | 1 T. | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 11. IV. | 77 | 47 | 22 | 16 | 2 | 7 | — | — | 27 | — | 15 | — | 12 | — | — | 3 | — | 1 | — | 2 | — | — | 23 | — | 6 | 12 | 2 | 1 | 2 | — | — | — |
| | 1 T. 14 | — | — | — | — | — | — | — | 1 T. 14 | — | 6 | — | 1 T. 8 | — | — | 2 | — | 1 | — | 1 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 18. IV. | 84 | 63 | 27 | 26 | 5 | 5 | — | — | 16 | — | 13 | — | 3 | — | — | 5 | — | 5 | — | — | — | — | 16 | 3 | 4 | 5 | 2 | — | 2 | — | — | — |
| | 1 T. 16 | 8 | — | 6 | 1 | 1 | — | — | 1 T. 4 | — | 2 | — | 1 T. 2 | — | — | 4 | — | 4 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |

Anmerkung. Die zweiten Reihen (kleinere, schrägstehende Ziffern) enthalten immer das zu dem betreffenden Falle gehörige

Es ist wieder das Verständnis für die absolute, bedeutendere Verminderung der Lymphocyten bei der Pneumonie aus deren qualitativem Blutbilde als eine Folge geringeren Bedarfes und nicht im Sinne eines Vernichtungsvorganges durch das Gift, wie dies nach dem Beispiele der Neutrophilen denkbar gewesen wäre, zu gewinnen.

*Monocyten.*

Im Verhältnis zu den Lymphocyten sind, wie erwähnt, die *Monocyten* zunächst zahlreicher vorhanden (Monocytose am 19. III.), nachher aber umgekehrt beim Wiederansteigen der Lymphocyten gegen die Krise zu vermindert, und ihr qualitatives Blutbild einschließlich dem der großen Lymphocyten verhält sich wie bei Fall 1 so, daß zur Zeit der Monocytose, die schon bald nach dem initialen Schüttelfroste bestand, ein ganz normales Verhalten, während der Dauer der absoluten Verminderung (vom 21. bis 30. III.) eine Linksverschiebung vorliegt. Also genau wie bei Fall 1. Vom 1. IV. ab ist das qualitative Blutbild wieder normal, und weiterhin besteht nur eine quantitative Vermehrung (4. bis 11. IV.), also eine postpneumonische Normomonocytose, die auf eine Mehrbeanspruchung dieser Zellart in qualitativ-physiologischem Rahmen hinweist. Die Monocyten haben einen postinitialen und postkritischen Gipfel (nur auf absolute Zählwerte bezogen).

*Lymphocyten.*

Auch bei den *Lymphocyten* schlägt die initiale Lymphopenie in eine Lymphocytose um, aber schon vor der Krisis, genau wie bei Fall 1. Absolut genommen beträgt die Vermehrung das doppelte bis dreifache des normalen Bestandes, das qualitative Blutbild ist dabei konstant stärker nach rechts entwickelt, zunächst mehr bei den kleinen, dann bei den mittelgroßen Lymphocyten. Während die vermehrte Inanspruchnahme der Monocyten also erst einige Tage nach der Krise einsetzt, ist dies bei den Lymphocyten schon mit Eintritt der Krise der Fall, wieder aber in Form einer Hypercytose, also nicht unter Verjüngung des Blutbildes = Linksverschiebung, sondern bei stärkerer Ausreifung = Rechtsverschiebung. Wie schon oben erwähnt, zeigt dies lediglich eine einfache funktionelle Mehrleistung, nichts vermehrtes Zugrundegehen an.

So groß die Affinität des postpneumonischen Giftes zu den Neutrophilen auch sein mag, so gering ist sie offenbar zu den Lymphocyten, und man muß auf Grund der beschriebenen übereinstimmenden quantitativen und qualitativen Verhältnisse annehmen, daß den Lymphocyten bei der Pneumonie durch den Infektionsprozeß selbst keine besonderen Aufgaben gestellt sind, und nach der Krise nur im physiologischem Rahmen, wie es der Wiederaufnahme der normalen Funktionen entspricht. Die Zellen bzw. ihre Produktionsstätten, haben gleichsam mehr oder weniger geruht, so daß sie bei überreiftem Blutbilde lediglich durch Vermehrung ihrer Zahl den wiedereinsetzenden Bedürfnissen (vermehrte Nahrungsaufnahme usw.) gerecht werden können.

Es sind das Feststellungen, die wir auch im folgenden regelmäßig bestätigt finden und die wir ähnlicherweise auch bei den Eosinophilen und Mastzellen kennenlernen werden. Dem gegenüber springt die große

diagnostische und prognostische Bedeutung des neutrophilen Blutbildes um so mehr in die Augen. Dessen Auswertung bei der Pneumonie hat *Arneth* in seiner qualitativen Blutlehre bereits eingehend genug vorgenommen.

Es sind nun noch die Adnexe des Lymphoidzellenblutbildes: Das azurophile Blutbild und das der *Türck*schen Zellen zu betrachten. Bei ihnen werden wir wieder bedeutendere Veränderungen kennenlernen, so daß auf Störungen in den mit diesen Zellen verknüpften Funktionen ebenfalls ein besonderes Gewicht gelegt werden muß.

*Azurophile Zellen.*

Die Menge der *azurophilen Zellen* (Tabelle VI) fällt zur Zeit der Lymphopenie bis zur Krise sehr stark ab, stärker wie die Lymphocytenzahl selbst, so daß von einer Rück- oder mangelhaften Bildung dieser Granulation (nur 2% mehr vor der Krise am 22. III.) zu sprechen ist. Es deutet auch dies Verhalten auf die Einstellung der betreffenden Lymphocyten, wenn die Azurgranulation — wie alle Granulationen — als ein sichtbarer Maßstab für die funktionelle Zelleistung nach einer gewissen Richtung betrachtet werden darf. Dabei bleibt aber der Charakter ihres qualitativen Blutbildes und natürlich der der Lymphocyten selbst gewahrt, was bemerkenswert ist. Es muß sich also gleichsam um eine Niederlegung oder einen Verlust der Funktion dieser Zellen nach einer gewissen Richtung hin handeln. Im 1. Falle machten wir die gleichsinnige Beobachtung. Erst nach der Krisis findet mit Zunahme der absoluten Lymphocytenwerte wieder eine entsprechende Vermehrung der azurophilen Zellen bis zur Norm und weit darüber hinaus (30. III. und 1. IV.) statt. Mit der Rückkehr der Lymphocytose zur Norm nehmen die azurgranulierten Zellen wieder normale Werte (4., 11. und 18. IV.) an.

*Türksche Zellen.*

Anders sind die Verhältnisse wiederum bei den *Türkschen Zellen* (Tabelle VI). Ihr Erscheinen im Blute ist (wie auch aus dem 1. und den folgenden Fällen hervorgeht) immer zu Anfang der Erkrankung noch nicht festzustellen, und ebenso verschwinden sie bei eintretender Genesung wieder immer mehr aus dem Blute. Sie sind also hauptsächlich während der Dauer der Erkrankung selbst vorhanden und wie oben bereits erwähnt in diesem Sinne pathologische Zellen. Sie sind es aber in ganz anderem Sinne wie etwa die Myelocyten oder Myeloblasten im neutrophilen Blutbilde, wo es sich dann immer um eine mehr oder minder starke Linksverschiebung, also um eine Verjüngung des Mutterzellenblutbildes handelt. Ihr Auftreten vollzieht sich vielmehr in einem normalen, bzw. rechts verschobenen Mutterzellenblutbilde.

So war es auch bei der Influenza, wo *Arneth* ihr Auftreten ebenfalls verfolgte. Das Lymphoidzellenmutterblutbild verhielt sich dort ganz ähnlich wie hier bei der Pneumonie. Es ist also nirgends etwas von einer Reiznatur dieser Zellen zu bemerken, und hat *Arneth* auch deswegen (l. c.) vorgeschlagen, den Namen Reiz- oder Reizungszellen ganz fallen zu lassen und sie einfach als *Türk*sche Zellen nach ihrem ersten Beobachter zu benennen. Da sie auf der Höhe der Erkrankung immer vorhanden sind, sind sie auch als Anzeichen hierfür zu betrachten. Im 1. Falle waren gegen den Tod zu sogar 13% sämtlicher Lymphocyten *Türk*sche Zellen. Ihre möglichste geringe Anzahl bis ihr Verschwinden aus dem Blute wäre also prognostisch günstig aufzufassen. In geringer Menge sind sie aber immer vorhanden. In welcher Richtung ihre Tätigkeit selbst gelegen ist, ist natürlich aus

diesem Verhalten nicht ohne weiteres zu sagen, aber jedenfalls sind sie in steigendem Maße notwendig und verhalten sich in bemerkenswerter Weise umgekehrt wie die azurgranulierten Zellen, obwohl beide Zellarten morphologisch dem älteren, ausgereiften Lymphocytentypus angehören. Weitere Beobachtungen auf anderen Gebieten müssen hier zweifellos noch mehr Klarheit bringen.

*Eosinophiles Blutbild* (Tabelle VII).

Die Eosinophilen sind wieder vollständig aus dem Blute verschwunden bis zum Tage vor der Krisis; an diesem Tage waren sie nur vereinzelt und dann immer zahlreicher anzutreffen (Tabelle IV). Ihr Wiedererscheinen ist daher ein bekannt prognostisch günstiges Zeichen. — Im Falle 1 mit tödlichem Ausgange kam es nicht dazu. — Am Krisistage selbst konnten bereits 15 Exemplare zu einem Blutbilde zusammengestellt werden. Die Rechtsverschiebung ist hier deutlich und ebenso in den folgenden Blutbildern. Das Blutbild rückt dann immer mehr nach links und hat am 18. IV. wieder den absolut normalen Durchschnittswert erreicht. Die absoluten Werte steigen gleichzeitig (Normoeosinophilie). Alle diese Verhältnisse sind von *Arneth* schon einmal eingehender behandelt worden (l. c.).

*Tabelle VII.*

| Fall 3. Th. | *Eosinophiles Blutbild* | | | | | | | | | | | | | | Anzahl der zum Blutbilde verarbeiteten Zellen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | M | W | | T | | 2 K | 2 S | 1 K 1 S | 3 K | 3 S | 2 K 1 S | 2 S 1 K | | | |
| | | a | b | a | b | | | | | | | | | | |
| 22. III. | — | — | — | — | — | 1 | — | — | — | — | — | — | — | — | 1 |
| 24. III. | — | — | — | — | — | — | 5 | 3 | 2 | — | 2 | 1 | 5 K 1 | 4 S 2 K 1 | 15 |
| 26. III. | — | — | — | — | — | 3 | 4 | 3 | 3 | — | 5 | 2 | — | — | 20 |
| 28. III. | — | — | — | — | 1 | — | 2 | — | 4 | — | 2 | — | — | 3 S 1 K 1 | 10 |
| 30. III. | — | — | — | — | — | — | 5 | 2 | 2 | — | 1 | — | — | — | 10 |
| 1. IV. | — | — | — | — | 1 | — | 4 | 7 | — | — | 1 | 2 | — | — | 15 |
| 4. IV. | — | — | — | — | 4 | 3 | 19 | 13 | 2 | 1 | 4 | 3 | 4 K 1 | — | 50 |
| 11. IV. | — | — | — | — | 5 | 3 | 11 | 15 | 4 | 1 | 6 | 4 | 4 K 1 | — | 50 |
| 18. IV. | — | — | — | 3 | 2 | 4 | 11 | 18 | 1 | — | 9 | 2 | — | — | 50 |

*Mastzellen.*

Die verwandte panoptische *May-Grünwald-Pappenheim*-Färbung liefert nicht immer klare Kernbilder bei den Mastzellen. Es wurden daher bei der Durchmusterung nur die mit brauchbarer Kernfärbung registriert (es gilt dies auch für die folgenden Beispiele).

24. III.: 1 2 S, 1 1 K 1 S. — 26. III.: 1 2 S, 1 1 K 1 S. — 28. III.: 1 1 K 1 S. — 30. III.: 1 1 K 1 S.

4. III.: 5 2 S, 1 1 K 1 S, 1 3 K, 2 3 S, 1 3 K 1 S. — 11. III.: 1 T, 7 2 S, 2 1 K 1 S, 2 K, 1 3 K 1 S. — 18. III.: 1 T, 3 2 S, 1 2 S 1 K.

Auch ohne Anlage besonders umfangreicher Blutbilder dürfte schon aus diesen wenigen Zellen eindeutig hervorgehen, daß es sich um die gleichen Verhältnisse wie bei den Eosinophilen handelt. Auch quantitativ ist dasselbe der Fall.

*Hämatologische Einzelheiten.* — Am 22. III. wurde ein basophiler punktierter *Normoblast* angetroffen. — Bei den Neutrophilen wurden bis zum 4. XI. mehr als vereinzelt *Riesenexemplare* aufgefunden, und zwar nicht nur solche mit vielen Kernteilen (5. bis 7. Klasse), sondern auch mit weniger z. B. 2 K 2 S, dann aber von entsprechend größeren Dimensionen. Es fanden sich dazwischen auch vereinzelt kleinere und *ganz kleine* neutrophile (Miniatur-) Exemplare. Bis zum 22. III., besonders an diesem Tage reichlicher, bis zum 26. III. spärlicher, fanden sich auch einkernige M- und W-Zellen, die sehr zahlreiche grobkörnige Azurgranulation aufwiesen, wie sie auch als grobgranulierte Leuko- bzw. Myeloblasten, Myelocyten und Metamyelocyten bezeichnet werden und sonst besonders bei der Leukämie und im Knochenmarke anzutreffen sind. Da sie nicht rein neutrophil, aber auch nicht rein lymphocytär sind, wurden sie in den beiderseitigen Blutbildern nicht aufgeführt. Das neutrophile Blutbild ist also bei den erwähnten Befunden eine Stufe mehr nach links verschoben, als das Blutbild in der Tabelle angibt. Daß darunter aber auch richtige, bis sehr stark azurgranulierte Lymphocyten (mittel und groß Rb, Wa und Wb) enthalten sind, beweist das Vorkommen solcher den Myelocyten und Metamyelocyten täuschend ähnlicher Zellen noch am 30. III., wo das neutrophile Blutbild schon wieder normal war. Auch lymphocytäre Zellen gleichen Typs von *Türk*schem Habitus, aber mit dichten und dicken Azurgranulis wurden angetroffen, so daß alle Übergangs- und Zwischenformen möglich sind, wie es ja auch an und für sich verständlich ist.

Bei den *Eosinophilen* wurden am 24. III. ebenfalls 2 für deren Blutbild an sich ungewöhnlich weit rechts stehende Riesenexemplare gefunden (ca. 25 $\mu$ groß, 5 K und 4 K 2 S), wie sie von *Arneth* bei allen seinen Untersuchungen noch niemals angetroffen wurden. Es liegt also hier ein besonderes seltenes Vorkommnis vor, das aber ganz zu der an diesem Tage starken Rechtsverschiebung des eosinophilen Blutbildes paßt.

Bezüglich der *Monocytenazurgranulation* ist aufgefallen, daß anfänglich, besonders am 22. III., diese Granulation sich schlecht färbte, während die Lymphocytenazurgranulation in demselben Präparate sehr gut herausgekommen war, und daß im Gegensatze am Schlusse (30. III. bis 11. IV.) die Monocytengranulation außerordentlich reich sich darstellen ließ. Die einzelnen feinen Granula waren jetzt auch zweifellos im Korne etwas stärker, die Monocyten enthielten auch, deutlicher erkennbar, daneben größere Lymphocytenazurgranula nach *Wolff* und *Michaelis*, also gemischte Azurgranulation. Aber auch die *Lymphocytenazurgranulation* war um diese Zeit — entsprechend der vorhandenen Azurophilie — viel dicker und reichlicher. — Das azurophile Blutbild ist in solchen Fällen ganz besonders gut zu studieren. — Man könnte wohl daran denken, diese „*Hypertrophie*" der Granulationen als einen „*sichtbaren*" *Funktionszuwachs* aufzufassen, zumal bei den Neutrophilen Ähnliches zu beobachten ist.

Fall **3.** Th., Heinrich, Arbeiter, 49 Jahre. Am 16. IV. erkrankt: Kopfschmerzen, Erbrechen, Phantasieren. Angeblich auch magenleidend. — 24. IV. Abends eingeliefert. Pneumonie des ganzen rechten Unterlappens. — 25. IV. Untere $^2/_3$ des Unterlappens noch gedämpft, Knistern und Rasseln, Pectoralfremitus verstärkt, frischer Auswurf. Pneumokokken: +. — 27. IV. Unterlappen hellt sich auf, einzelne Bezirke lösen sich, andere infiltrieren sich wieder, an einem Tage Knistern, am anderen Bronchialatmen. Immer noch frisches Sputum. — 28. IV. Befund der gleiche. — 29. IV. Frisches Sputum. Bronchialatmen, tympanitisch-gedämpfter Schall. — 2. V. Unterer Teil des Unterlappens noch tympanitisch-gedämpft, oberer Teil hell. Schwaches Bronchialatmen. — 4. V. Fast normaler Befund. — 7. V. Entlassung mit 7 Pfund Gewichtszunahme.

| | Morgens | Abends | Puls |
|---|---|---|---|
| 22. IV. | | 38,3° | 110 |
| 23. IV. | 38,0° | 38,3° | 95—98 |
| 24. IV. | 36,7° | 36,0° | 88—75 |
| | dauernd unter 37,0° | | |

*Tabelle VIII. Quantitatives Blutbild.*

| Fall 3 Th. | Gesamt-leuko-cyten-zahl | Prozente | | | | | Absolute Zahlen | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Neu-tro-phile | Eo-sino-phile | Mast-zellen | Lym-pho-cyten | Mono-cyten | Neutro-phile | Eo-sino-phile | Mast-zellen | Lym-pho-cyten | Mono-cyten |
| 24. IV. 22. | 13000 | 84,5 | 0,5 | — | 10,0 | 5,0 | 10985 | 65 | — | 1306 | 644 |
| | | | | | 15,0 | | | | | 1950 | |
| 27. IV. 22. | 13500 | 80,4 | 0,2 | 0,2 | 11,1 | 8,1 | 10854 | 27 | 27 | 1088 | 1503 |
| | | | | | 19,2 | | | | | 2592 | |
| 29. IV. 22. | 15000 | 69,0 | 1,25 | 0,5 | 19,01 | 10,24 | 10350 | 188 | 75 | 2852 | 1335 |
| | | | | | 29,25 | | | | | 4387 | |
| 1. V. 22. | 9500 | 64,4 | 0,8 | 0,8 | 22,1 | 11,9 | 6118 | 76 | 76 | 2099 | 1131 |
| | | | | | 34,0 | | | | | 3230 | |
| 4. V. 22. | 7200 | 83,5 | 0,75 | — | 12,44 | 3,31 | 6012 | 54 | — | 896 | 238 |
| | | | | | 15,75 | | | | | 1134 | |

*Neutrophiles Blutbild* (Tab. IX).

Bei dem raschverlaufenen, klinisch leichten Falle, bei dem aber 6 Tage lang nach der Krisis der Infiltrationsprozeß (neben Lösung) noch weiter fortging, setzten unsere Blutuntersuchungen erst am Tage nach dem kompletten Temperaturabfall ein. Das neutrophile Blutbild ist jetzt größtenteils bereits zur Norm zurückgekehrt und damit der günstige Verlauf wieder entschieden. Wie im Falle 2 ist wieder eigenartig die größere Anzahl von Riesenzellenexemplaren mit ungewöhnlich starker Kernsegmentierung. Das Blutbild ist dadurch gleichsam auseinander-

*Tabelle IX. Neutrophiles Blutbild.*

| 13. Th. | 1. Klasse | | | | | 2. Klasse | | | 3. Klasse | | | | 4. Klasse | | | | | 5. Klasse u. mehr |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Datum | M | W a | W b | T a | T b | 2K | 2S | 1K 1S | 3K | 3S | 2K 1S | 2S 1K | 4K | 4S | 3K 1S | 3S 1K | 2K 2S | |
| IV. 22. | — | — | — | 4 | 13 | — | 28 | 13 | — | 10 | 5 | 12 | — | 1 | 4 | 2 | 3 | 4S 1K: 1; 3S 2K: 1; 5K 1S: 1; 7K —: 1; 5K 2S: 1 |
| IV. 22. | — | — | — | 1 | 10 | — | 30 | 11 | — | 18 | 4 | 13 | — | 1 | 1 | 5 | 3 | 4K 1S: 1; 4S 1K: 1; 2S 3K: 1 |
| IV. 22. | — | — | — | — | 2 | — | 26 | 3 | — | 14 | 10 | 16 | — | — | 4 | 9 | 13 | 4K 1S: 1; 3K 2S: 1; 3S 2K: 1 |
| V. 22. | — | — | — | — | 1 | — | 20 | 6 | — | 18 | 9 | 27 | 1 | 2 | 4 | 4 | 8 | 3K 2S: 1; —; — |
| V. 22. | — | — | — | — | 4 | — | 23 | 7 | — | 21 | 8 | 20 | 1 | 1 | 3 | 4 | 6 | 4K 1S: 1; 4S 1K: 1; — |

gezogen — es ist also nach rechts entwickelt, aber auch nach links (1. Klasse) noch zu reichlich besetzt (fächerförmig). Beides verliert sich in den nächsten Tagen allmählich, so daß am 4. I. ein völlig normales Blutbild besteht. Nun ist aber auch die völlige Lösung vollzogen. Erst jetzt ist auch die absolute Zahl (Tabelle VIII) zurückgegangen, wenn auch noch nicht ganz. Die Zellen hatten also andauernd vermehrte Arbeit, die sie, nachdem einmal der Prozeß entschieden war, bei fortschreitender qualitativer Genesung leisten konnten. Es müssen offenbar alle Lungenveränderungen restlos beseitigt sein, bis die Zellen ihr ganz normales quantitatives und qualitatives Gleichgewicht wiedergewinnen (das lehrt auch der Fall 2 und die folgenden Beispiele).

*Lymphoidzellenblutbild.*

An dem *Lymphoidzellenblutbilde* (Tabelle X) ist bemerkenswert, daß hier die Umstellung des Blutbildes auch nach der Krise noch länger nicht zur Norm erfolgte, was vor allem wieder bei den kleinen Lymphocyten deutlich ist. Die Ra- und Rb-Zellen verhalten sich umgekehrt an Zahl (genau wie in Fall 1), die Mittelgroßen sind ebenfalls rechts verschoben bei etwa normalen absoluten Mengen. Es besteht ferner noch fortgesetzt eine absolute Monocytose bei etwas verjüngtem Monocytenblutbilde. Es ist also, während Eosinophile und Mastzellen schon länger wieder im Blute anzutreffen sind, das Lymphocytenblutbild noch einige Zeit verändert, und zwar solange, als sich der pneumonische Prozeß (postkritisch) fortsetzt. Erst am 10. Tage nach völligem Fieberabfall, also am 4. V., ist ein dem normalen nahekommendes qualitatives Blutbild wieder vorhanden. (Die absoluten Werte der Neutrophilen sind gleichzeitig wieder fast ganz abgefallen, während sie trotz Wiederkehr eines normalen neutrophilen Blutbildes bis dahin erhöht waren [Normohypercytose].)

Das *charakteristische* an diesem leichten und kurzdauernden Falle mit fortschreitender postkritischer Infiltration war also, daß das neutrophile Blutbild nach Fieberabfall bereits gebessert war, dabei einige Tage eine „fächerförmige“ Ausbreitung aufwies, während die absoluten Werte aber noch etwas vermehrt blieben. Die Eosinophilen und Mastzellen waren ebenfalls schon gleichzeitig im Blute wieder erschienen, die Lymphoidzellen behielten dagegen ihre sonst für die Höhe des pneumonischen Prozesses charakteristischen Veränderungen über den Fieberabfall hinaus noch ungewöhnlich lange bei. Die anfangs absolut verminderten Werte der Lymphocyten (Hyperlymphopenie) hoben sich erst am 29. April, also etwa 5 Tage später, die absolute Monocytose verlor sich noch später, am 4. Mai.

Das qualitative *Monocytenblutbild* zeigte andauernd etwa gleiches Verhalten: eine ganz leichte Linksverschiebung zum Zeichen vermehrter anhaltender Inanspruchnahme alsbald nach Temperaturabfall, der Dauer des postkritischen Infiltrationsprozesses entsprechend.

Es ist also eine Veränderung in der Rückkehr der normalen Verhältnisse bei allen Blutzellenarten in diesem Falle mit verändertem Verlaufe eingetreten, zum Zeichen, daß auch hier wieder charakteristische, kausale Zusammenhänge bestehen, die nur mit Hilfe des qualitativen Blutbildes zu erkennen sind.

*Tabelle X. Qualitatives Blutbild der Lymphoidzellen und Azurgranuliertes Blutbild (%).*

| Fall 3 Th. | *Lymphocyten* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | *Monocyten* | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ges.-Zahl | Klein | | | | | | | Mittel | | | | | | | Groß | | | | | | | Ges.-Zahl | Übergangszellen | | | | | | | | |
| | | Ges.-Zahl | R | | W | | T | P | Ges.-Zahl | R | | W | | T | P | Ges.-Zahl | R | | W | | T | P | | Mo | W | T | | 2K | 2 S | 1K 1 S | 2K 1 S | |
| | | | a | b | a | b | | | | a | b | a | b | | | | a | b | a | b | | | | | | a | b | | | | | |
| 24. IV. 22. | 67 | 38 | 9 | 19 | 6 | 4 | — | — | 27 | — | 16 | 4 | 5 | — | 2 | 5 | — | 3 | 1 | 1 | — | — | 33 | 3 | 8 | 3 | 2 | 1 | 6 | 9 | 1 | — |
| | *6 T. 12* | *1 T. 2* | — | *1 T. 2* | — | — | — | — | *3 T. 8* | — | *2 T. 5* | *1 T. 1* | *3* | — | — | *2 T. 2* | — | *2 T. 1* | — | *1* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 27. IV. 22. | 58 | 29 | 9 | 13 | 5 | 2 | — | — | 28 | 1 | 22 | — | 4 | — | 1 | 1 | — | 1 | — | — | — | — | 42 | 2 | 6 | 9 | 9 | — | 12 | 4 | — | — |
| | *4 T. 20* | *2 T.* | — | *2 T.* | — | — | — | — | *2 T. 20* | — | *2 T. 20* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 29. IV. 22. | 65 | 46 | 22 | 13 | 3 | 6 | — | 2 | 15 | — | 11 | — | 2 | 1 | 1 | 4 | — | 2 | — | 2 | — | — | 35 | 4 | 5 | 10 | 8 | — | 6 | 2 | — | — |
| | *2 T. 15* | *1 T. 4* | — | *1 T. 4* | — | *3* | — | *1* | *1 T. 10* | — | *1 T. 8* | — | *1* | *1* | — | *1* | — | *1* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | *3 S.* | *2 S. 1 K.* |
| 1. V. 22. | 65 | 43 | 14 | 12 | 8 | 8 | — | 1 | 20 | 1 | 13 | — | 6 | — | — | 2 | — | 2 | — | — | — | — | 35 | 6 | 5 | 8 | 5 | 1 | 5 | 3 | 1 | 1 |
| | *1 T. 30* | *1 T. 10* | — | *1 T. 6* | — | *4* | — | — | *19* | — | *13* | — | *6* | — | — | *1* | — | *1* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 4. V. 32. | 79 | 62 | 22 | 25 | 7 | 7 | — | 1 | 14 | 1 | 10 | 1 | 1 | — | 1 | 3 | — | 2 | — | 1 | — | — | 21 | 4 | 2 | 5 | 1 | 1 | 7 | 1 | — | — |
| | *1 T. 35* | *1 T. 24* | — | *18* | *2* | *1 T. 4* | — | — | *9* | — | *7* | — | *1* | — | *1* | *2* | — | *1* | — | 1 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |

Anmerkung. Die zweiten Reihen (kleinere, schrägstehende Ziffern) enthalten immer das zu dem betreffenden Falle gehörige azurophile Blutbild.

*Azurophile und Türksche Zellen* (Tab. X).

Die *azurgranulierten Zellen* sind schon nach Temperaturabfall normal zahlreich und nehmen weiterhin noch mehr an Zahl zu (Azurophilie). Das Charakteristische ist wieder, daß für diese Zunahme nicht der Grad der Rechtsverschiebung (trotzdem sie sich fast nur in älteren Zellen entwickeln) maßgebend dafür ist. Es findet umgekehrt wie im tödlichen Fall 1, wo sie bis zum Tode mangelhaft entwickelt bleiben, obwohl sich das Lymphocytenblutbild auch von rechts nach links zurückbewegte, eine Zunahme derselben statt.

Es kann sich also nur um funktionelle Gründe für ihr Auftreten in den älteren Lymphocyten handeln, die wieder mit dem Ausgang des Krankheitsprozesses in kausalem Zusammenhange stehen müssen. Es liegt bei dem azurophilen Blutbilde daher auch nicht in gleichem Sinne eine Verschiebung nach rechts oder links wie bei den anderen Zellen vor, sondern sie können in dem gleichen (nach rechts verschobenen oder normalen) Blutbilde zahlreich, normal oder auch spärlich vorhanden sein. Sie nehmen also hierin eine *Ausnahmestellung* unter den Granulationen ein. Die postpneumonische Azurophilie (der postpneumonischen Eosinophilie vergleichbar) ist demnach nur

ein quantitativer Begriff, allerdings innerhalb des qualitativen Blutbildes der Lymphocyten. Die Azurgranula weichen bekanntlich auch insofern in ihrem Verhalten von dem der Körnelungen der anderen Zellarten ab (einschließlich der Monocyten), als sie in viel höherem Maße eine variable Granulation darstellen nach Zahl und Größe. Bei den granulierten Zellen, vor allem den Neutrophilen (Leukocyten) wechselt das Zellkernbild, aber nicht entfernt in so hohem Maße die Menge und Größe der Körnelung, während bei den azurgranulierten Zellen (Lymphocyten besonders) das Zellkernbild gleichbleiben, aber die Granulation in weiterem Umfange variieren kann.

Diese in besonderem Maße funktionelle und weniger formative Eigenschaft der Azurgranulation richtet sich aber offensichtlich ebenfalls nach dem *Bedarfe.* Wir müssen aus der Abnahme der Azurgranulation auf der Höhe der Pneumonie also mit einem Zurückstellen oder Verlust dieser Funktion der älteren Lymphoidzellen rechnen; sie kehrt aber schon früh nach Temperaturabfall, also mit Überwindung des Giftes, wieder zurück und erreicht später vorübergehend eine übernormale Höhe (Azurophilie). In diesem überkompensierten Stadium (vgl. auch Fall 2) sind die Azurgranula viel dicker, zahlreicher und gleichmäßiger, bis tröpfchenartig.

Umgekehrt ist es wieder bei den *Türk*schen *Zellen.* Sie sind auch nach dem Temperaturabfall noch reichlicher vorhanden und nehmen bei Rückkehr normaler Verhältnisse immer mehr ab. Also wie im Falle 2 (und den folgenden). Hier müßten also pathologische funktionelle Bedürfnisse während der Pneumoniedauer als Ursache ihres Auftretens angesehen werden, denn als degenerierte Lymphzellen können sie nicht betrachtet werden.

Es ist die Frage, inwieweit den Verhältnissen bei der Pneumonie im Blute auch bei der *Sektion* ein entsprechender pathologisch-anatomischer Befund zur Seite steht. Da ist zu sagen, daß jedenfalls makroskopisch sehr starke Drüsenvergrößerungen, etwa in dem Umfange wie beim Typhus oder bei der Lues, an den Lungen und Hilusdrüsen meist wohl nicht vorhanden sind. Die Milz ist zu Anfang öfter vergrößert und würde dies wiederum sehr gut zu der beschriebenen Monocytose zu Beginn der Pneumonie passen (Splenocyten). Ein genauerer qualitativer Vergleich der Blutbilder mit der Beschaffenheit von Lymphdrüsen, Milz und Mark (an Ausstrichpräparaten) wäre auf alle Fälle angezeigt.

### *Eosinophiles und Mastzellenblutbild.*

Die Eosinophilen sind hier (wie immer) schon beim Temperaturabfall wieder im Blute, aber ihre Zahl bleibt — der Prozeß ist ja hier noch im Gange — bis zuletzt eine verminderte. Die Eosinophilie, die also sonst einsetzt, ist noch nicht entwickelt. Insofern liegt hier eine veränderte Bedürfnisfrage, z. B. im Vergleiche mit der stark vermehrten azurophilen Granulation, vor. Immer wiederholt sich das gleiche Schauspiel mit derselben Gesetzmäßigkeit. Auch die Rechtsverschiebung des eosinophilen Blutbildes ist wieder ausgesprochen, wie aus der folgen-

den Zusammenstellung der bei der Durchmusterung rubrizierten spärlichen Zellen hervorgeht.

24. IV.: 1 1 K 1 S, 1 2 S 1 K. — 27. IV.: 1 2 K, 1 2 S, 1 1 K 1 S, 1 2 K 1 S, 1 2 S 1 K. — 29. IV.: 1 2 S, 1 1 K 1 S, 1 2 K 1 S. — 1. V.: 1 2 S, 1 1 K 1 S, 2 2 K 1 S. — 4. V.: 1 Ta, 1 1 K 1 S, 1 2 S, 1 2 K 1 S.

*Mastzellen.*

Bei den *Mastzellen* handelt es sich nach den aufgefundenen Zellen ungefähr um gleiche Verhältnisse. Es wurden folgende herausgesetzt, soweit die Kerne gut differenzierbar waren: 27. IV.: 1 2 S. — 29. IV.: 1 4 K 3 S. — 1. V.: 1 2 S, 1 1 K 1 S, 1 3 S. — 4. V.: 1 2 K 1 S.

*Im einzelnen* war am 27. IV. auffallend das außerordentlich reiche Auftreten von groben Azurgranulis (*Michaelis* und *Wolff*) in den Mittel Rb-Lymphocyten (Azurophilie nach der Krise). Die Monocyten waren ebenfalls ungewöhnlich stark und reich granuliert. Während man sonst sehen kann, daß die mittelgroßen und großen W-Lymphocyten seltener oder auch häufiger spärlichere feine Monocytengranulation daneben aufweisen, ist dies hier bei der stark entwickelten Azurgranulation nicht mehr der Fall gewesen. — Am 1. V. wurde ein seltener, typischer, großer, kugelrunder Lymphocyt mit starken mäßig reichen Azurgranulationen und 2 kugelrunden gleichgroßen Kernen angetroffen.

Fall 4. Ke., Wilhelm, 24 Jahre, eingetreten am 20. VI. Vom 18. bis 19. auf dem Bahnhof geschlafen und erkältet. Über rechtem Oberlappen tympanitischer Schall, Spitze nach vorne leicht gedämpft. Rostbrauner Auswurf. Hinten unten etwas Knistern. Profuser Schweiß den ganzen Nachmittag: „wie aus dem Wasser gezogen". — 21. VI. Frischer Auswurf. Auch hinten unten gedämpft, kein Knistern; Pectoralfremitus aufgehoben. Grobes Rasseln. Nachmittags Schwitzen. Nachts anfallsweise heftige pleuritische Schmerzen. — 22. VI. Frischer Auswurf. Pneumokokken: +. Rechts hinten unten Knistern. Dämpfung: die gleiche. Obere Hälfte des Unterlappens tympanitisch. Campher und Morphium. — 23. VI. Frischer pneumonischer Auswurf. Mittellappen gedämpft, Bronchialatmen. — 24. VI. Obere Hälfte des Unterlappens zeigt Bronchialatmen, untere Hälfte in Lösung. Rasseln. — 25. VI. Frischer Auswurf. Über oberer Hälfte des Unterlappens noch Bronchialatmen. Mittellappen fast hell. — 26. VI. Rechter Oberlappen vorne gedämpft, Bronchialatmen; Pectoralfremitus hier abgeschwächt. Leichter Schweiß. — 27. VI. Krise. — 28. VI. Rechter Oberlappen auch hinten gedämpft und Bronchialatmen, ebenso auch vorne, dabei lautes Knistern. Untere Hälfte des Unterlappens tympanitisch. — 29. VI. Derselbe Befund. — 30. VI. Vorne fast heller Klopfschall und verstärkter Pectoralfremitus, starkes Knistern. Hinten oben noch gedämpft, unten tympanitisch. — 1. VII. Vorne Knistern, hinten überall nur noch verschärftes Atmen. — 3. VII. Normaler Befund. — 10. VII. 8 Pfund Gewichtszunahme.

| | Morgens | Abends | Puls |
|---|---|---|---|
| 20. VI. | 39,0° | 39,4° | 130—135 |
| 21. VI. | 38,0° | 39,7° | 85—95 |
| 22. VI. | 39,3° | 40,1° | 90—98 |
| 23. VI. | 39,0° | 39,8° | 88—92 |
| 24. VI. | 39,7° | 39,8° | 92—96 |
| 25. VI. | 38,3° | 39,5° | 88—108 |
| 26. VI. | 36,8° | 36,8° | 88—90 |
| | dauernd unter 37,0° | | |

*Tabelle XI. Quantitatives Blutbild.*

| Fall 4. Ke. | Gesamt-leuko-cyten-zahl | Prozente: Neu-tro-phile | Prozente: Eo-sino-phile | Prozente: Mast-zellen | Prozente: Lym-pho-cyten | Prozente: Mono-cyten | Absolute Zahlen: Neutro-phile | Absolute Zahlen: Eo-sino-phile | Absolute Zahlen: Mast-zellen | Absolute Zahlen: Lym-pho-cyten | Absolute Zahlen: Mono-cyten |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 20. VI. | 13000 | 93,4 | — | — | 4,9 | 1,7 | 12142 | — | — | 635 | 223 |
| | | | | | 6,6 | | | | | 858 | |
| 21. VI. | 13500 | 89,25 | — | — | 7,1 | 3,65 | 12049 | — | — | 958 | 493 |
| | | | | | 10,75 | | | | | 1451 | |
| 22. VI. | 9500 | 85,0 | — | 0,2 | 6,5 | 8,3 | 8075 | — | 19 | 619 | 787 |
| | | | | | 14,8 | | | | | 1406 | |
| 23. VI. | 12000 | 89,6 | — | — | 8,0 | 2,4 | 10752 | — | — | 961 | 287 |
| | | | | | 10,4 | | | | | 1248 | |
| 25. VI. | 10000 | 94,0 | — | — | 3,4 | 2,6 | 9400 | — | — | 342 | 258 |
| | | | | | 6,0 | | | | | 600 | |
| 27. VI. | 10700 | 81,8 | 0,6 | — | 14,8 | 2,8 | 8752 | 64 | — | 1584 | 300 |
| | | | | | 17,6 | | | | | 1884 | |
| 28. VI. | 4500 | 78,4 | 2,0 | — | 14,9 | 4,7 | 3528 | 90 | — | 670 | 212 |
| | | | | | 19,6 | | | | | 882 | |
| 30. VI. | 7200 | 72,0 | 1,0 | — | 22,7 | 4,3 | 5184 | 72 | — | 1634 | 310 |
| | | | | | 27,0 | | | | | 1944 | |
| 2. VII. | 6300 | 72,0 | 1,0 | 0,2 | 22,0 | 4,8 | 4536 | 63 | 13 | 1384 | 304 |
| | | | | | 26,8 | | | | | 1688 | |
| 6. VII. | 5500 | 69,2 | 1,0 | 0,6 | 24,5 | 4,7 | 3806 | 55 | 33 | 1349 | 257 |
| | | | | | 29,2 | | | | | 1606 | |

*Tabelle XII. Neutrophiles Blutbild.*

| Fall 4 Ke. | 1. Klasse | | | | | 2. Klasse | | | 3. Klasse | | | | 4. Klasse | | | | | 5. Klasse u. mehr | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Datum | M | W a | W b | T a | T b | 2K | 2S | 1K 1S | 3K | 3S | 2K 1S | 2S 1K | 4K | 4S | 3K 1S | 3S 1K | 2K 2S | | | |
| 20. VI. 22. | | | 8 | 18 | 22 | - | 21 | 10 | — | 3 | 5 | 9 | — | — | 2 | 2 | — | — | — | — |
| 21. VI. 22. | — | — | — | 21 | 22 | — | 19 | 17 | — | 4 | 3 | 11 | — | — | 1 | — | 1 | 3S 2K 1 | — | — |
| 22. VI. 22. | — | — | — | 15 | 25 | — | 29 | 17 | — | 2 | 3 | 8 | — | — | — | — | — | 4K 1S 1 | — | — |
| | - | 1 | 1 | 13 | 26 | — | 29 | 17 | — | 3 | 3 | 4 | — | 1 | 1 | — | 1 | — | — | — |
| 25. VI. 22. | — | 2 | 1 | 14 | 26 | — | 31 | 20 | — | 1 | 1 | 3 | — | 1 | — | — | — | — | — | — |
| 27. VI. 22. | — | — | 1 | 10 | 13 | — | 39 | 18 | 1 | 1 | 1 | 13 | — | — | — | — | 3 | — | — | — |
| 28. VI. 22. | — | — | 2 | 6 | 15 | — | 42 | 15 | — | 5 | 5 | 10 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 30. VI. 22. | — | — | 1 | 4 | 9 | — | 37 | 18 | 1 | 9 | 4 | 11 | — | — | 2 | 1 | 2 | 4S 2K 1 | — | — |
| 2. VII. 22. | — | — | 2 | 3 | 13 | — | 38 | 21 | — | 6 | 2 | 13 | — | — | 1 | — | 1 | — | — | — |
| 6. VII. 22. | — | — | | 1 | 9 | — | 35 | 13 | 2 | 7 | 13 | 13 | 2 | 1 | 1 | — | 2 | — | — | — |

*Neutrophiles Blutbild* (Tab. XII).

Mit dem Eintritt der kompletten Krisis wird die starke Linksverschiebung sofort rückgängig, aber erst gegen Ende der Beobachtung (bei fast normalem Lungenbefund) nahezu normal. Eine kleine Linksverschiebung ist aber immer noch da. Die Pseudokrise am 20. VI. hatte keinen Einfluß auf das Blutbild.

*Lymphoidzellenblutbild* (Tab. XIII).

Die absoluten Zählwerte der *Lymphocyten* sind wieder wie in den vorausgegangenen Fällen auf der Höhe und zur Zeit der Ausbreitung des Prozesses vermindert (Tabelle XI). Es ist deutlich, daß sie bei Ausbreitung des Prozesses am 20., 22. und 25. VI. immer wieder zurückgehen. Erst von der Krise ab erreichen sie die Norm, die sie aber nicht überschreiten.

Die *Monocyten* zeigen ebenfalls wieder eine absolute Vermehrung auf der Höhe (21. und 22. VI.); vorher und nachher liegen andauernd etwa normale absolute Zählwerte vor.

Diese Zurückdrängung des quantitativen Verhältnisses der Lymphocyten und die Monocytose werden durch das qualitative Blutbild wieder verständlich. Bei den *Lymphocyten* sind genau wie in den bereits beschriebenen Fällen die charakteristischen Rechtsverschiebungen konstant vorhanden, bis zur Umkehr des Verhältnisses Ra : Rb bei den *kleinen Lymphocyten* (20. VI.); auch die Abminderung der kleinen Lymphocyten ist zur Zeit der Monocytose wieder deutlich (21. und 22. VI.).

Die *mittelgroßen* Lymphocyten sind hier gleichfalls mehr vermindert als sonst, ihr Blutbild ebenfalls deutlich nach rechts verschoben (nur Rb- und Wb-Zellen, den Eingangsbefund am 20. ausgenommen). Das Monocytenblutbild zeigt (entsprechend dem geringen Grad und der geringen Dauer der absoluten Monocytose) nur geringe Linksverschiebung. Nach der Krisis kehren die Lymphocytenwerte wieder zur Norm zurück, erheben sich aber nicht darüber. Den Grund ersehen wir wieder aus dem qualitativen Blutbilde, das noch anhaltende Rechtsverschiebung aufweist. Bei den Monocyten wird das quantitative und qualitative Blutbild also wieder normal.

Aus diesem Verhalten sind demnach wieder die gleichen Schlüsse wie in den vorausgegangenen Fällen über die funktionelle Bedeutung der Lymphoidzellen zu machen. Es ist charakteristisch, wie sich bei dieser Methodik trotz der immer nur 100 zu einem Blutbilde verarbeiteten Zellen immer mit zwingender Konsequenz das gleiche Resultat ergibt.

*Azurophiles Blutbild* (Tab. XIII).

Auch bei ihm wiederholt sich das früher Gesagte. Im rechtsstehenden Lymphocytenblutbilde sind sie bis zur Krise vermindert vorhanden (Azuropenie), zuletzt werden sie wieder normal.

*Türksche Zellen.*

Desgleichen gilt bei den *Türkschen Zellen* (Tabelle XIII) dasselbe wie früher: Es liegt eine Zunahme bis zur Krise vor und dann kommt es wieder zu ihrem Verschwinden.

*Eosinophiles Blutbild.*

Die Eosinophilen erscheinen mit der Krise ebenfalls wieder in der Blutbahn. Diagnostiziert wurden folgende Zellen: 27. VI.: 2 2 S, 1 1 K 1 S, 1 3 K, 1 2 S 1 K. — 28. VI.: 3 T, 1 2 K, 3 2 S, 3 1 K 1 S, 1 3 K, 1 2 K 1 S, 2 4 K, 1 3 K 1 S, 1 4 K 1 S. — 30. VI.: 2 2 S, 1 1 K 1 S, 2 2 K 1 S. — 2. VII.: 1 2 K, 1 2 S, 1 1 K 1 S, 1 2 S 1 K. — 6. III.: 1 2 S, 1 1 K 1 S, 1 3 K, 1 2 K 1 S.

*Tabelle XIII. Qualitatives Blutbild der Lymphoidzellen und Azurgranuliertes Blutbild (%).*

| Fall 4. Ke. | Lymphocyten | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Monocyten | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ges.-Zahl | Klein | | | | | | | Mittel | | | | | | | Groß | | | | | | | Ges.-Zahl | Übergangszellen | | | | | | | | |
| | | Ges.-Zahl | R | | W | | T | P | Ges.-Zahl | R | | W | | T | P | Ges.-Zahl | R | | W | | T | P | | Mo. | W | T | | 2K | 2S | 1K 1S | | |
| | | | a | b | a | b | | | | a | b | a | b | | | | a | b | a | b | | | | | | a | b | | | | | |
| 20. VI. | 74 | 51 | 19 | 24 | 2 | 6 | — | — | 20 | 2 | 14 | 3 | 1 | — | — | 3 | — | 1 | — | 2 | — | — | 26 | 5 | 5 | 4 | 5 | — | 3 | 4 | — | — |
| | *6* | *1* | — | *1* | — | — | — | — | *4* | — | *2* | *1* | *1* | — | — | *1* | — | — | — | *1* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 21. VI. | 66 | 48 | 22 | 18 | 4 | 4 | — | — | 14 | — | 10 | — | 3 | — | 1 | 4 | — | 2 | 1 | 1 | — | — | 34 | 2 | 14 | 8 | 7 | — | 1 | 2 | — | — |
| | *2 T. 11* | *3* | — | *3* | — | — | — | — | *8* | — | *6* | — | *2* | — | — | *2 T.* | — | *2 T.* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 22. VI. | 44 | 23 | 11 | 8 | 2 | 2 | — | — | 15 | — | 9 | — | 5 | 1 | — | 6 | — | 4 | — | 1 | 1 | — | 56 | 3 | 16 | 13 | 12 | — | 6 | 6 | — | — |
| | *3 T. 13* | *1* | — | *1* | — | — | — | — | *9* | — | *5* | — | *4* | — | — | *3* | — | *3* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 23. VI. | 77 | 54 | 22 | 26 | 1 | 5 | — | — | 15 | — | 11 | — | 3 | — | 1 | 8 | — | 6 | — | 2 | — | — | 23 | 1 | 6 | 5 | 2 | 1 | 5 | 3 | — | — |
| | *4 T. 5* | *1 T. 1* | — | *1 T.* | — | *1* | — | — | *1 T. 4* | — | *3* | — | *1 T. 1* | — | — | *2 T.* | — | *2 T.* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 25. VI. | 57 | 40 | 19 | 15 | 3 | 3 | — | — | 8 | — | 6 | — | 2 | — | — | 9 | — | 5 | — | 4 | — | — | 43 | 2 | 6 | 17 | 7 | — | 7 | 4 | — | — |
| | *3 T. 5* | *4* | — | *2* | — | *2* | — | — | *1 T. 1* | — | *1 T.* | — | *1* | — | — | *2 T.* | — | *1 T.* | — | *1 T.* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 27. VI. | 87 | 58 | 24 | 22 | 6 | 6 | — | — | 17 | — | 9 | 1 | 5 | — | 2 | 9 | — | 4 | 2 | 2 | 1 | — | 16 | 1 | 3 | 2 | 3 | — | 1 | 6 | — | — |
| | *8 T. 3* | *1* | — | — | — | *1* | — | — | *5 T. 1* | — | *3 T.* | — | *2 T. 1* | — | *1* | *3 T. 1* | — | *3 T.* | — | *1* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 28. VI. | 76 | 59 | 20 | 16 | 12 | 10 | — | 1 | 8 | — | 7 | — | 1 | — | — | 9 | — | 6 | 1 | 2 | — | — | 24 | 1 | 7 | 4 | 5 | — | 6 | 1 | — | — |
| | *2 T. 4* | *1 T. 2* | — | *1 T.* | *1* | *1* | — | — | *1* | — | *1* | — | — | — | — | *1 T. 1* | — | *1 T. 1* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 30. VI. | 84 | 62 | 33 | 19 | 2 | 8 | — | — | 13 | — | 9 | — | 3 | 1 | — | 9 | — | 2 | 1 | 4 | 2 | — | 16 | 1 | 1 | — | 4 | 1 | 4 | 5 | — | — |
| | *2 T. 11* | *2* | — | *1* | — | *1* | — | — | *2 T. 7* | — | *2 T. 5* | — | *2* | — | — | *2* | — | — | — | *2* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 2. VII. | 82 | 56 | 15 | 18 | 8 | 15 | — | — | 22 | — | 11 | — | 6 | 3 | 2 | 4 | — | 3 | — | 1 | — | — | 18 | — | 5 | 5 | 3 | — | 2 | 3 | — | — |
| | *17* | *5* | — | *1* | — | *4* | — | — | *9* | — | *4* | — | *4* | *1* | — | *3* | — | *3* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 6. VII. | 84 | 66 | 20 | 23 | 6 | 17 | — | — | 16 | — | 7 | — | — | 8 | 1 | 2 | 1 | — | — | — | 1 | — | 16 | 1 | 2 | 2 | 3 | — | 5 | 3 | — | — |
| | *17* | *10* | — | *6* | — | *4* | — | — | *6* | — | *1* | — | — | *5* | — | *1* | — | — | — | — | *1* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |

Anmerkung. Die zweiten Reihen (kleinere, schrägstehende Ziffern) enthalten immer das zu dem betreffenden Falle gehörige azurophile Blutbild.

Die Blutbilder stehen also rechts, woran auch der Umstand nichts ändert, daß am 28. Juni einige *T*-Zellen gefunden wurden, denn die übrigen Zellklassen sind nach rechts hin besetzt.

Von den *Mastzellen*, die noch später, am 30. VI., wieder zurückkehrten, wurden nur 2 Exemplare rubriziert: 2. VII.: 1 3 K. — 6. VII.: 1 2 K 2 S.

*Hämatologische Einzelheiten. Kernhaltige rote Blutkörperchen* wurden vereinzelt angetroffen: am 25. VI. (ein großer Normoblast) und am 27. VI. (Sternform des Kerns und basophile Punktierung). — *Neutrophile Riesenzellen* wurden festgestellt am 27., 28. und 30. VI. Es gilt sonst bezüglich der Struktur das gleiche wie bei Fall 2. — Bis zum 27. VI. gilt bezüglich des Vorkommens *azurophil granulierter Myeloblasten, M- und W-Zellen* ebenfalls das gleiche wie im Falle 2. — Vom 28. und 30. VI. ab wurden diese Zellen immer spärlicher. — Am 22. VI. fiel auf, daß die Monocyten und fast alle W- und Ta-Zellen (Übergangsformen) auffallend viele *Kernkörperchen* aufwiesen, meist mehrere. Die Monocytenazurgranulation war sehr stark gefärbt. Die Lymphocytenazurgranulation dagegen war oft nur angedeutet. — In den besonders *breitleibigen Lymphocyten*, ganz gleich z. B. ob größere oder kleinere Rb-Zellen, waren am 22. und ebenso am 23. VI. auffallender Weise fast keine oder nur vereinzelte Azurgranula vorhanden, ein sonst ungewohntes Bild. — Monocyten- und neutrophile Granulationen zeigten oft ähnliche Tinktion. — Eine Trennung kann bei mittelgroßen Zellen zwischen Neutrophilen der 1. und 2. Klasse und mittelgroßen, lymphocytären Monocyten (W, T und P) Schwierigkeiten machen; die Kernbeschaffenheit (plumper bei den Monocyten), der Chromatingehalt (geringer bei den Monocyten), die Menge und Feinheit der Granulation (feiner und zahlreicher bei den Monocyten, Randanhäufung), muß dann zu Hilfe genommen werden. Evtl. ist Triacidfärbung zu machen. — Bei den Monocyten täuschen die T-Zellen öfter Wa-Zellen vor, wenn die Schlingenenden eng zusammenliegen.

Fall 5. Moo., Rudolf, Beamter, 38 Jahre, eingetreten am 20. III. — Schüttelfrost am 18. III. — 21. III. Linker Oberlappen hinten gedämpft, Bronchialatmen, rostbrauner Auswurf. — 23. III. Ausbreitung auf den linken Unterlappen. Oberlappen links vorne tympanitisch, verstärkter Pectoralfremitus. — 24. III. Oberlappen hinten fast aufgehellt; Unterlappen gedämpft, Bronchialatmen, verstärkter Pectoralfremitus. Rostbrauner Auswurf. — 25. III. Nachts Krisis. Oberlappen hinten fast hell; Unterlappen noch gedämpft, Bronchialatmen und Knistern. — 26. III. Derselbe Befund. — 27. III. Auswurf safrangelb. Links hinten weniger starke Dämpfung. — 28. III. Aufhellung macht Fortschritte, Knistern, tympanitischer Schall. Auswurf safranfarben. — 29. III. Frischer Auswurf. Lungenbefund fast normal. — 30. III. Schwitzt seit mehreren Tagen nachts. Auswurf noch rostbraun. Kein Bronchialatmen. Wieder Knistern über dem Oberlappen und relativ gedämpfter Schall. — 21. III. Charakteristischer rostbrauner Auswurf. 3 Uhr nachts Kollaps. Obere Hälfte des linken Oberlappens noch gedämpft. Reichliches Knistern, aber auch Bronchialatmen. — 1. IV. Weniger frischer Auswurf. Oberlappen wieder völlig frei. Obere Hälfte des Oberlappens wieder relativ gedämpft, leicht tympanitisch, untere Hälfte hell. Knistern über dem ganzen Unterlappen. — 3. IV. Noch immer frisches Sputum. Nachts Kollaps (Herz). Unterlappenspitze wieder stärker gedämpft, überall Knistern und Bronchialatmen. — 5. IV. Oberlappen relativ gedämpft, schwaches Bronchialatmen. Auswurf seit gestern nur mehr vereinzelt rostbraun; seit gestern weniger Schweiße. Vorne tympanitischer Schall. Verstärkter Pectoralfremitus über der ganzen linken Lunge. — 6. IV. Wenig safrangelbes Sputum. — 7. IV. Gestern und vorgestern Schmerzen in der rechten Seite. Heute frischer rostbrauner Auswurf. Erhöhte Temperatur. Rechts hinten unten eine dreifingerbreite Dämpfung, Knistern. —

8. IV. Derselbe Befund rechts, linke Lunge frei. Auswurf nicht mehr rostbraun. — 10. IV. Ganzer rechter Unterlappen gedämpft, Bronchialatmen, Knistern in der Achsellinie. Pectoralfremitus gleichstark. — 12. IV. Seit gestern fieberfrei. Rechts hinten unten 2 querfingerhohe Dämpfung, Pectoralfremitus abgeschwächt, vereinzeltes Knistern, kein Atmungsgeräusch. — 13. IV. Klopfschall heller, vereinzeltes Knistern. — 14. IV. Derselbe Befund. — 18. IV. Noch schwache relative Dämpfung rechts hinten unten, rauhes Atmen, in Achselgegend vereinzeltes Knistern; Auswurf spärlich, schleimig. — 20. IV. Nur mehr verschärftes Atmen rechts hinten unten. — 13. V. Entlassung, 17 Pfund Gewichtszunahme.

| | Morgens | Abends | Puls |
|---|---|---|---|
| 20. III. | — | 39,2° | 114 |
| 21. III. | 38,2° | 39,2° | 100—114 |
| 22. III. | 38,5° | 38,5° | 108—104 |
| 23. III. | 38,3° | 38,4° | 104—110 |
| 24. III. | 39,1° | 37,4° | 110—90 |
| 25. III. | 36,8° | 37,6° | 78—74 |

Bis 11. IV. zwischen 37,0° bis 38,0°, morgens öfter unter 37,0°, abends mehrmals etwas über 38,0°; vom 11. IV. bis 19. IV. um 37,0°, abends meist etwas über 37,0°, vom 19. IV. fast immer unter 37,0°.

*Tabelle XIV. Quantitatives Blutbild.*

| Fall 5 Moo. | Gesamtleukocytenzahl | Prozente | | | | | Absolute Zahlen | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Neutrophile | Eosinophile | Mastzellen | Lymphocyten | Monocyten | Neutrophile | Eosinophile | Mastzellen | Lymphocyten | Monocyten |
| 22. III. 22 | 10000 | 93 | — | — | 6,02 | 0,98 | 9300 | — | — | 602 | 98 |
| | | | | | 7 | | | | | 700 | |
| 24. III. 22 | 23000 | 94,6 | — | — | 3,7 | 1,7 | 21758 | — | — | 857 | 385 |
| | | | | | 5,4 | | | | | 1242 | |
| 25. III. 22 | 16000 | 75,0 | 1,25 | 0,5 | 18,83 | 4,42 | 12000 | 200 | 80 | 3013 | 707 |
| | | | | | 23,25 | | | | | 3720 | |
| 27. III. 22 | 12000 | 79,5 | 0,25 | 0,25 | 14,4 | 5,6 | 9540 | 30 | 30 | 1728 | 672 |
| | | | | | 20,0 | | | | | 2400 | |
| 29. III. 22 | 16500 | 79,4 | 0,4 | 0,4 | 12,1 | 7,7 | 13233 | 66 | 66 | 1993 | 1264 |
| | | | | | 19,8 | | | | | 3267 | |
| 31. III. 22 | 17000 | 81,5 | 0,34 | 0,66 | 8,75 | 8,75 | 13855 | 58 | 112 | 1487 | 1488 |
| | | | | | 17,5 | | | | | 2975 | |
| 3. IV. 22 | 12500 | 77,0 | 2,8 | 0,8 | 12,4 | 7,0 | 9625 | 350 | 100 | 1552 | 873 |
| | | | | | 19,4 | | | | | 2425 | |
| 6. IV. 22 | 13000 | 64,5 | 4,0 | 0,33 | 18,07 | 13,09 | 8385 | 520 | 43 | 2350 | 1702 |
| | | | | | 31,16 | | | | | 4052 | |
| 13. IV. 22 | 11000 | 60,5 | 3,5 | 0,75 | 24,67 | 10,57 | 6655 | 385 | 83 | 2714 | 1163 |
| | | | | | 35,25 | | | | | 3877 | |
| 25. IV. 22 | 11000 | 51,2 | 2,0 | 0,8 | 33,6 | 12,4 | 5632 | 220 | 88 | 3694 | 1366 |
| | | | | | 46,0 | | | | | 5060 | |
| 13. V. 22 | 7800 | 66,6 | 4,0 | 0,2 | 23,07 | 6,13 | 5195 | 312 | 16 | 1799 | 478 |
| | | | | | 29,2 | | | | | 2277 | |

*Neutrophiles Blutbild* (Tab. XV).

In diesem sich lange hinziehenden Verlaufe einer hin- und herwandernden Pneumonie in 3 Lappen mit auffallend leichtem Allgemeinergriffensein (einige kurze Kollapszustände ausgenommen) und niedrigeren Temperaturverhältnissen zeigt das neutrophile Blutbild korrespondierend nur zu Beginn eine nennenswerte Verschiebung. Bezeichnend ist dann ganz wie bei Fall 2 die auffallend zahlreiche Anwesenheit stärker segmentierter Zellen (4., 5. und 6. Klasse) am 24., 25. und 26. III. Also Rück- und Rechtsentwicklung, nachdem einmal die innere Entscheidung in günstigem Sinne gefallen ist. Dabei ist aber die absolute Zahl immer stark vermehrt; es liegen also andere Verhältnisse vor wie sonst bei einem schweren Falle nach entschiedenem Ausgange (wie etwa bei Fall 2).

*Tabelle XV. Neutrophiles Blutbild.*

| Fall 5. Moo. | 1. Klasse | | | | | 2. Klasse | | | 3. Klasse | | | | 4. Klasse | | | | | 5. Klasse u. mehr | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Datum | M | W a | W b | T a | T b | 2K | 2S | 1K 1S | 3K | 3S | 2K 1S | 2S 1K | 4K | 4S | 3K 1S | 3S 1K | 2K 2S | | | |
| 22. III. 22. | — | — | 1 | 10 | 12 | — | 36 | 11 | 1 | 11 | 5 | 11 | — | — | 1 | 1 | — | — | — | — |
| 24. III. 22. | — | — | — | 3 | 4 | — | 24 | 7 | — | 12 | 10 | 24 | — | 1 | 4 | 3 | 4 | 4K 1S: 2 | 3K 2S: 1 | 6K: 1 |
| 25. III. 22. | — | — | — | — | 2 | — | 17 | 7 | – | 13 | 15 | 17 | — | 1 | 6 | 7 | 9 | 5K —: 1; 4K 1S: 1 | 3K 2S: 2; 3S 2K: 1 | 6K —: 1 |
| 27. III. 22. | — | — | 1 | 1 | 3 | — | 21 | 6 | 2 | 14 | 12 | 18 | — | — | 6 | 1 | 6 | 5K —: 1; 4K 1S: 2 | 3K 2S: 2; 3S 2K: 2 | 4K 2S: 1 |
| 29. III. 22. | — | — | — | — | — | 1 | 24 | 12 | — | 13 | 16 | 16 | — | 2 | 7 | 6 | 2 | 2S 3K: 1 | — | 3S 3K: 1 |
| 31. III. 22. | — | — | — | — | 4 | — | 20 | 6 | 1 | 13 | 10 | 16 | 1 | 2 | 6 | 9 | 9 | 3S 2K: 1 | 4K 2S: 2 | — |
| 3. IV. 22. | — | — | — | — | 2 | — | 23 | 5 | 1 | 10 | 11 | 15 | 5 | 1 | 8 | 6 | 9 | 3K 2S: 3 | 4K 2S: 1 | — |
| 6. IV. 22. | — | — | — | — | 3 | 1 | 27 | 12 | — | 12 | 9 | 19 | 2 | 2 | 4 | 2 | 4 | 3S 2K: 3 | — | — |
| 13. IV. 22. | — | — | — | — | 3 | — | 14 | 21 | 2 | 16 | 16 | 18 | — | 1 | 3 | 2 | 3 | 5K: 1 | — | — |
| 25. IV. 22. | — | — | — | — | 3 | — | 23 | 8 | 3 | 8 | 17 | 25 | 1 | — | 8 | 2 | 1 | 5K: 1 | — | — |
| 13. V. 22. | — | — | — | — | — | — | 15 | 5 | 1 | 15 | 19 | 24 | 3 | — | 9 | 4 | 4 | 5K: 1 | — | — |

Der Prozeß ist also bei den Neutrophilen schon ganz früh entschieden, die weiteren Infiltrationen sind gefahrlos, sie werden immer rasch wieder unschädlich gemacht, bei lediglich quantitativer Vermehrung der siegreichen neutrophilen Zellen, ohne daß deren Blutbild neue Schädigungen erfährt. Es ist nur die Frage, warum es unter diesen Umständen überhaupt zu einer Weiterwanderung des Pneumonieprozesses kommen kann. Es ließe sich zur Erklärung nur das Verhalten des Lymphoidzellenblutbildes als des einzigen Blutbildes, das in dem protrahierten Verlauf Veränderungen eingeht, verwerten. In gleichem Sinne gilt dies

auch von den ebenfalls sich hinschleppenden Fällen 4 und besonders 6, so daß eine auffallende Übereinstimmung in diesem Punkt zu verzeichnen wäre.

*Lymphoidzellenblutbild* (Tab. XVI).

Zunächst ist quantitativ festzustellen, daß anfänglich — zur Zeit der höchsten neutrophilen Werte — wieder eine absolute Lymphopenie besteht. Sowohl kleine Lymphocyten als mittelgroße, wie auch Monocyten zeigen quantitativ gegeneinander normale Prozentsätze und vor allem — was ausschlaggebend ist für die Bedeutung dieser Lymphopenie — auch normale *qualitative* Blutbilder, mit Bezug auf Wa- und Wb-Zellen bei den kleinen Lymphocyten und Rb- und Wb-Zellen bei den mittelgroßen sogar Rechtsverschiebung. Es sind also sicher die Lymphoidzellen in den ersten Tagen der Pneumonie nicht beansprucht. Ab 24. III. wird dies anders. Zunächst beginnt wieder die *Monocytose* (wie in den voraufgehenden Beispielen) sich einzustellen, sie hält aber bei dem protrahierten Verlaufe bis zum Schlusse an, wobei ansteigende beträchtlichere absolute Werte erreicht werden. Gleichzeitig ist wieder (genau wie in den voraufgehenden Fällen, und darin liegt gleichfalls mit ein Beweis, daß große Lymphocyten und Monocyten zusammengehören) zunächst eine Linksverschiebung mit zahlreicheren großen Lymphocyten vorhanden, die erst gegen Schluß zu wieder verschwindet. Aus dem Monocytenblutbilde ist also Mehrverbrauch bei diesen Zellen herauszulesen, der solange anhält, als der pneumonische Prozeß dauert. Die Monocyten sind demnach mit ihrer Aufgabe nicht so rasch wie bei den schneller verlaufenen vorausgegangenen Beispielen fertig.

Die *Lymphocyten* sind den Monocyten gegenüber viel geringer vermehrt, absolut nur wenig bis etwa um das Doppelte der Norm. Ihr Blutbild zeigt bei den kleinen und mittelgroßen Formen im Gegensatze zu dem der großen Lymphocyten (ein Beweis, daß eine Trennung zwischen großen Lymphocyten und Monocyten einerseits und zwischen kleinen und mittelgroßen Lymphocyten andererseits gemacht werden muß) eine Rechtsverschiebung und zwar zunehmend bis zur Umstürzung des Verhältnisses bei den kleinen Lymphocyten (29. III.). Gleichzeitig ist eine bedeutende relative und absolute Verminderung der kleinen Lymphocyten vorhanden, während die mittelgroßen wieder ihre relativen und absoluten Werte beibehalten. Gegen Ende des Verlaufes bilden sich auch diese Verhältnisse wieder zurück. Die kleinen und mittelgroßen Lymphocyten sind also kaum beteiligt, jedenfalls bedeutend weniger, als bei den anderen Fällen mit schnellerem Verlaufe, wo die Rückkehr des qualitativen Blutbildes und die absolute Lymphocytose schon mit dem kritischen Temperaturabfall einsetzte. Es ist dies aber wieder die bekannte Parallelerscheinung zu der hier länger anhaltenden Monocytose. Solange also der Prozeß nicht beendet ist, kommt diese Bewegung nicht zum Abschlusse.

*Azurophiles Blutbild* (Tab. XVI).

Die Funktion der Azurgranulation fällt genau wie früher zunächst stark bis zur Krisis ab (am 25. III. hatten sogar nur 1% der Lymphocyten Azurgranulation), steigt dann aber wieder rasch an und es kommt zu starker Azurophilie.

Die *Türk*schen *Zellen* (Tab. XVI)

sind in bekannter Weise umgekehrt bis zur Krise stark vermehrt, um dann wieder zu verschwinden. Trotz der großen Anzahl von azurgranulierten Zellen am 6. IV. und weiterhin bleiben sie völlig aus dem Lymphocytenblutbilde verschwunden,

*Tabelle XVI. Qualitatives Blutbild der Lymphoidzellen und Azurgranuliertes Blutbild (%).*

| Fall 5. Moo. | Lymphocyten | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Monocyten | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ges.-Zahl | Klein | | | | | | | Mittel | | | | | | | Groß | | | | | | | Ges.-Zahl | Übergangszellen | | | | | | | | |
| | | Ges.-Zahl | R | | W | | T | P | Ges.-Zahl | R | | W | | T | P | Ges.-Zahl | R | | W | | T | P | | Mo | W | T | | 2 K | 2 S | 1 K 1 S | | |
| | | | a | b | a | b | | | | a | b | a | b | | | | a | b | a | b | | | | | | a | b | | | | | |
| 22. III. 22. | 86 | 67 | 34 | 17 | 10 | 6 | — | — | 18 | — | 13 | — | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | — | — | — | — | — | 14 | 4 | 4 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | — | — |
| | *1T, 17* | *1T, 8* | — | *1T, 3* | — | *5* | — | — | *9* | — | *9* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 24. III. 22. | 69 | 38 | 26 | 7 | 4 | 1 | — | — | 22 | — | 18 | — | 1 | 1 | 2 | 9 | — | 6 | — | 3 | — | — | 31 | 3 | 14 | 6 | 1 | 1 | 5 | 1 | — | — |
| | *17T, 5* | *1* | — | *1* | — | — | — | — | *13T* | — | *13T* | — | — | — | — | *4T, 3* | — | *3T, 3* | — | *1T* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 25. III. 22. | 81 | 48 | 23 | 10 | 5 | 10 | — | — | 23 | 2 | 10 | — | 7 | 4 | — | 10 | — | 7 | — | 2 | 1 | — | 19 | 7 | 6 | 3 | — | 1 | 2 | — | — | — |
| | *11T, 1* | *3T, 1* | — | *1T, 1* | — | *2T* | — | — | *4T* | — | *4T* | — | — | — | — | *4T* | — | *4T* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 27. III. 22. | 72 | 46 | 22 | 8 | 10 | 6 | — | — | 26 | — | 13 | — | 3 | — | — | 10 | — | 6 | 2 | 2 | — | — | 28 | 3 | 9 | 4 | 4 | — | 6 | 2 | — | — |
| | *3T, 7* | — | — | — | — | — | — | — | *1T, 3* | — | *1T, 3* | — | — | — | — | *2T, 4* | — | *2T, 3* | — | *1* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 29. III. 22. | 61 | 33 | 7 | 12 | 6 | 8 | — | — | 25 | 1 | 19 | — | 5 | — | — | 4 | — | 4 | — | — | — | — | 39 | 1 | 8 | 6 | 9 | 1 | 8 | 6 | — | — |
| | *1T, 18* | *2* | — | *1* | — | *1* | — | — | *1T, 12* | — | *1T, 10* | — | *2* | — | — | *4* | — | *4* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 31. III. 22. | 50 | 23 | 10 | 4 | 6 | 3 | — | — | 20 | — | 8 | — | 11 | 1 | — | 7 | — | 4 | — | 3 | — | — | 50 | 4 | 7 | 6 | 11 | 1 | 14 | 7 | — | — |
| | *1T, 21* | *2* | — | *2* | — | — | — | — | *1T, 13* | — | *6* | — | *1T, 7* | — | — | *6* | — | *4* | — | *2* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 3. IV. 22. | 64 | 36 | 13 | 6 | 13 | 4 | — | — | 20 | — | 7 | 1 | 11 | 1 | — | 8 | — | 3 | 2 | 3 | — | — | 36 | — | 1 | 8 | 11 | — | 11 | 5 | — | — |
| | *4T, 15* | *3* | — | *1* | — | *2* | — | — | *1T, 10* | — | *3* | — | *1T, 7* | — | — | *3T, 2* | — | *1T, 1* | — | *2T, 1* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 6. IV. 22. | 58 | 32 | 13 | 13 | 3 | 3 | — | — | 18 | — | 9 | — | 9 | — | — | 8 | — | 6 | — | 2 | — | — | 42 | 6 | 8 | 10 | 11 | — | 2 | 5 | — | — |
| | *27* | *2* | — | — | — | *2* | — | — | *18* | — | *9* | — | *9* | — | — | *7* | — | *5* | — | *2* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 13. IV. 22. | 70 | 39 | 12 | 10 | 9 | 7 | 1 | — | 26 | — | 18 | — | 8 | — | — | 5 | — | 3 | — | 1 | 1 | — | 30 | 1 | 5 | 8 | 3 | — | 8 | 5 | — | — |
| | *47* | *1* | — | *6* | — | *3* | — | — | *33* | — | *16* | — | *7* | — | — | *5* | — | *3* | — | *1* | *1* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 25. IV. 22. | 73 | 41 | 16 | 16 | 6 | 3 | — | — | 29 | — | 20 | — | 9 | — | — | 3 | — | 3 | — | — | — | — | 27 | 3 | 3 | 8 | 7 | — | 3 | 3 | — | — |
| | *33* | *5* | — | *4* | — | *1* | — | — | *26* | — | *17* | — | *9* | — | — | *2* | — | *2* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 13. V. 22. | 79 | 59 | 23 | 22 | 5 | 8 | 1 | — | 18 | 1 | 11 | — | 6 | — | — | 2 | — | 2 | — | — | — | — | 21 | 1 | 6 | 4 | 4 | — | 2 | 4 | — | — |
| | *14* | *6* | — | *3* | — | *2* | *1* | — | *8* | — | *7* | — | *1* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |

Anmerkung: Die zweiten Reihen (kleinere, schrägstehende Ziffern) enthalten immer das zu dem betreffenden Falle gehörige azurophile Blutbild.

obwohl dasselbe qualitativ sich ziemlich gleich geblieben ist. Beide Zellarten, azurophile wie *Türk*sche Zellen sind also, das ergibt sich immer wieder, nicht von der Beschaffenheit des Blutbildes der Lymphocyten abhängig, sondern eine rein funktionelle Eigenschaft morphologisch gleichartiger Zellen. Es muß ihnen bei ihrer großen Anzahl eine viel größere Bedeutung als bisher bei der Überwindung von Infektionen eingeräumt werden.

*Eosinophiles Blutbild* (Tab. XVII).

Für die Auffassung des Verlaufes ist auch das Blutbild der Eosinophilen wieder wichtig. Ihr Erscheinen am 25. III. beweist, daß die Entscheidung an diesem Tage bereits gefallen war. Im übrigen liegt wieder die bekannte Rechtsverschiebung vor, die hier länger anhält, auch bei der späteren (postpneumonischen) Eosinophilie.

*Tabelle XVII. Eosinophiles Blutbild.*

| Fall 5. Moo. | T | 2 K | 2 S | 1 K 1 S | 3 K | 3 S | 2 K 1 S | 2 S 1 K | 4 K | 4 S | 3 K 1 S | 3 S 1 K | 2 K 2 S | Anzahl der zum Blutbilde verarbeiteten Zellen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 25. III. | — | 5 | 4 | 8 | 1 | — | 2 | — | — | — | — | — | — | 20 |
| 27. III. | — | 2 | — | 3 | 2 | — | — | — | — | — | — | — | — | 7 |
| 29. III. | — | — | 1 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 1 |
| 31. III. | — | — | 1 | 1 | — | — | 1 | 1 | — | — | — | — | — | 4 |
| 3. IV. | — | 2 | 14 | 11 | 2 | 1 | 2 | 4 | — | — | 2 | — | 2 | 40 |
| 6. IV. | 1 | 4 | 15 | 16 | 4 | — | 5 | 4 | — | — | 1 | — | — | 50 |
| 13. IV. | 2 | 3 | 17 | 17 | 3 | — | 6 | 2 | — | — | — | — | — | 50 |
| 25. IV. | — | 4 | 24 | 13 | 5 | — | 3 | 1 | — | — | — | — | — | 50 |
| 13. V. | 3 | 6 | 20 | 9 | 4 | — | 6 | 2 | — | — | — | — | — | 50 |

Bei den *Mastzellen* liegen ganz ähnliche Verhältnisse vor wie bei den Eosinophilen. Festgestellt wurden folgende Exemplare: 27. III.: 1 2 S 1 K. — 29. III.: 1 2 S 1 K. — 31. III.: 1 2 S, 1 1 K 1 S. — 3. IV.: 1 2 K, 1 2 S, 1 1 K 1 S, 1 2 K 1 S, 1 2 S 1 K. — 6. IV.: 1 1 K 1 S, 1 2 K 1 S, 1 2 S 1 K. — 13. IV.: 1 2 S, 1 1 K 1 S. — 25. IV.: 1 T, 1 2 K, 1 2 K 1 S. — 13. V.: 1 2 S.

*Hämatologische Einzelheiten.* Am 22. und 24. III. wurden vereinzelt *kernhaltige Rote* angetroffen. — Auch bei diesem Falle fanden sich *neutrophile Riesen*: am 22. III. vom Typus 4 K 2 S, 4 S 3 K, am 24. III. vom Typus 3 S 4 K und 5 S 3 K, am 25. III. vom Typus 6 K 2 S, am 27. wurden die seltenen Exemplare vom Typus 10 K, 6 K 2 S und 3 S 5 K angetroffen. Am 31. III. fand sich trotz 17 000 Leukocyten keine Linksverschiebung des neutrophilen Blutbildes, es hat also die Leistungsfähigkeit des Markes hohe Grade erreicht. Die neutrophilen *Granula* färbten sich späterhin viel gleichmäßiger, fein- und gleichkörniger und waren auch zahlreicher. — Zur Zeit der Vermehrung der Azurgranulation, schon vom 29. III. ab, zeigten auch die allermeisten *älteren Lymphocyten*, abgesehen davon, daß sich die Granulationen an und für sich reichlicher und stärker tingierten, feinste azurophile Stippchen im Protoplasma. Auch in den *Monocyten* war die *Michaelis-Wolff*sche Azurgranulation (auch Lymphocytenazurgranulation genannt, weil sie hauptsächlich den Lymphocyten zukommt) jetzt deutlicher wie sonst. Die Monocyten zeigten also nunmehr beide Arten von azurophiler Granulation. — Bei starker Färbung ist die *Michaelis-Wolff*sche Granulation fast schwarz; auch die Monocytengranulation färbt sich dann dunkler und ebenso auch die neutrophile. Die Monocytengranulation neigt mehr in Tinktion und Charakter zu der neutrophilen hin.

**Fall 6.** Kr., Franz, Arbeiter, 45 Jahre, eingetreten am 15. IV. Vor 2 Tagen angeblich Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Stechen in linker Seite. Linker Unterlappen hinten gedämpft, Bronchialatmen. — 17. IV. Gleicher Befund. Über Oberlappen etwas Rasseln. Ikterus. Spuren von Eiweiß. — 19. IV. Frisch pneumonischer Auswurf. Linker Oberlappen vorne gedämpft. Ikterus. — 20. IV. Schweiß, Temperaturabfall. — 21. IV. Über Unterlappen tympanitisch gedämpfter Schall. Oberlappen ganz gedämpft und lautes Bronchialatmen, abgeschwächter Pectoralfremitus. — 22. IV. Über Ober- und Unterlappen überall lautes Bronchialatmen und starke Dämpfung. — 26. IV. Unterlappen etwas aufgehellt, Knistern; Oberlappen hinten gedämpft und Bronchialatmen. Vorne tympanitisch gedämpft, überall Knistern. — 29. IV. Safrangelber Auswurf, Unterlappen gedämpft-tympanitisch, schwaches Bronchialatmen; Oberlappen gedämpft und lautes Bronchialatmen. — 2. V. Unterlappen hell, Knistern, schwaches Bronchialatmen; Oberlappen gedämpft, vorne tympanitischer Beiklang, Bronchialatmen. — 6. V. Unterlappen fast ganz aufgehellt; Oberlappen dasselbe. Von jetzt ab Fibrolysininjektionen. — 8. V. Unterlappen hell; Oberlappen ganz gedämpft und Bronchialatmen.

*Tabelle XVIII. Quantitatives Blutbild.*

| Fall 6. Kr. | Gesamtleukocytenzahl | Prozente | | | | | Absolute Zahlen | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Neutrophile | Eosinophile | Mastzellen | Lymphocyten | Monocyten | Neutrophile | Eosinophile | Mastzellen | Lymphocyten | Monocyten |
| 17. IV. 22. | 5800 | 94,4 | 0,2 | — | 4,2 | 1,2 | 5475 | 12 | — | 241 | 72 |
| | | | | | 5,4 | | | | | 313 | |
| 18. IV. 22. | 8500 | 95,0 | — | — | 4,4 | 0,6 | 8075 | — | — | 374 | 51 |
| | | | | | 5,0 | | | | | 425 | |
| 20. IV. 22. | 7200 | 91,4 | — | — | 7,7 | 0,9 | 6581 | — | — | 554 | 65 |
| | | | | | 8,6 | | | | | 619 | |
| 22. IV. 22. | 13500 | 92,5 | — | — | 5,3 | 2,2 | 12488 | — | — | 715 | 297 |
| | | | | | 7,5 | | | | | 1012 | |
| 24. IV. 22. | 13500 | 79,6 | 0,2 | 0,2 | 12,6 | 7,4 | 10746 | 27 | 27 | 1701 | 999 |
| | | | | | 20,0 | | | | | 2700 | |
| 27. IV. 22. | 8000 | 76,8 | 0,2 | 0,6 | 16,1 | 6,3 | 6144 | 16 | 48 | 1290 | 502 |
| | | | | | 22,4 | | | | | 1792 | |
| 29. IV. 22. | 6500 | 84,6 | — | 0,4 | 10,05 | 4,95 | 5499 | — | 26 | 653 | 322 |
| | | | | | 15,0 | | | | | 975 | |
| 5. V. 22. | 10000 | 75,2 | 0,2 | 0,6 | 19,4 | 4,6 | 7520 | 20 | 60 | 1944 | 456 |
| | | | | | 24,0 | | | | | 2400 | |
| 9. V. 22. | 7000 | 55,8 | 3,4 | 0,8 | 33,6 | 6,4 | 3906 | 238 | 56 | 2352 | 448 |
| | | | | | 40,0 | | | | | 2800 | |
| 13. V. 22. | 10200 | 59,8 | 1,2 | 0,8 | 22,5 | 15,7 | 6100 | 122 | 82 | 2295 | 1601 |
| | | | | | 38,2 | | | | | 3896 | |
| 19. V. 22. | 6100 | 61,0 | 4,5 | 0,25 | 29,46 | 4,79 | 3721 | 275 | 15 | 1797 | 292 |
| | | | | | 34,25 | | | | | 2089 | |
| 28. V. 22. | 8000 | 49,0 | 4,5 | 0,25 | 41,16 | 5,09 | 3920 | 360 | 20 | 3293 | 407 |
| | | | | | 46,25 | | | | | 3700 | |

— 14. V. Anschwellung des Quadriceps, sehr schmerzhaft (Myositis). — 15. V. Desgleichen im Biceps des linken Oberarms. — 20. V. Oberlappen noch leicht gedämpft, schwaches Bronchialatmen. — 22. V. Links vorne unbestimmtes Atmen. Hinten oben leicht gedämpft, auf der Spitze noch Bronchialatmen, nach unten zu nur hauchendes Atmen. — 24. V. Nur noch schwaches Bronchialatmen hinten oben. — 26. V. Röntgen: Linker Oberlappen völlig verschattet, Unterlappen relativ hell, Grenze scharf; Zwerchfell-Rippenwinkel entfaltet sich schlecht. — 29. V. Vorne und hinten oben gedämpft und Bronchialatmen. — 1. VI. Hinten und vorne tympanitisch-gedämpft, unter dem Schlüsselbein Bonchialatmen. — 2. VI. Entlassung. 8 Pfund zugenommen.

| | Morgens | Abends | Puls |
|---|---|---|---|
| 15. IV. | — | 38,2° | 108 |
| 16. IV. | 39,5° | 39,1° | 118—116 |
| 17. IV. | 39,2° | 39,4° | 118—122 |
| 18. IV. | 38,8° | 39,2° | 118—118 |
| 19. IV. | 38,9° | 38,4° | 116—110 |
| 20. IV. | 37,5° | 37,9° | 100—102 |
| 21. IV. | 37,3° | 37,7° | 88—92 |
| 22. IV. | 37,1° | 37,7° | 80—88 |
| 23. IV. | 36,9° | 37,3° | |
| 24. IV. | 36,7° | 37,6° | |
| 25. IV. | 36,5° | 37,1° | |
| 26. IV. | 36,6° | 37,1° | |
| 27. IV. | 36,6° | 36,6° | |

| | Morgens | Abends |
|---|---|---|
| 28. IV. | 37,5° | 37,0° |
| Unter 37,0° bis 11. V. | | |
| 11. V. | 36,7° | 37,2° |
| 12. V. | 37,1° | 37,2° |
| 13. V. | 37,1° | 37,6° |
| 14. V. | 37,0° | 37,9° |
| 15. V. | 36,4° | 37,3° |
| 16. u. 17. V. | unter | 37,0° |
| 18. V. | 36,5° | 37,5° |
| 19. V. | unter | 37,0° |
| 20. V. | 37,2° | 37,1° |
| 21. V. | 36,7° | 37,1° |
| dauernd unter 37,0° | | |

Fibrolysin am 6., 8. und 11. V.

*Tabelle XIX. Neutrophiles Blutbild.*

| Datum | 1. Klasse | | | | | 2. Klasse | | | 3. Klasse | | | | 4. Klasse | | | | | 5. Klasse u. mehr | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Fall 6. Kr. | M | W a | W b | T a | T b | 2K | 2S | 1K 1S | 3K | 3S | 2K 1S | 2S 1K | 4K | 4S | 3K 1S | 3S 1K | 2K 2S | | | |
| 17. IV. 22. | — | — | — | 7 | 20 | — | 31 | 23 | 1 | 4 | 5 | 5 | — | 1 | — | — | 3 | 5K 1 | — | — |
| 18. IV. 22. | — | — | — | 10 | 20 | — | 33 | 13 | — | 5 | 7 | 7 | — | — | 2 | 1 | 2 | — | — | — |
| 20. IV. 22. | — | — | — | 10 | 28 | — | 37 | 6 | — | 4 | 3 | 9 | — | — | 1 | — | 1 | 5K 1 | — | — |
| 22. IV. 22. | — | 1 | 3 | 3 | 16 | — | 41 | 9 | 1 | 3 | 6 | 13 | — | — | 1 | 2 | — | 3S 2K 1 | — | — |
| 24. IV. 22. | — | — | — | 2 | 8 | — | 35 | 15 | — | 10 | 8 | 16 | — | 1 | 2 | — | 2 | 5K 1 | — | — |
| 27. IV. 22. | — | — | — | — | 9 | — | 35 | 12 | 1 | 14 | 11 | 11 | — | — | 2 | 1 | 4 | — | — | — |
| 29. IV. 22. | — | — | — | — | 5 | — | 41 | 8 | — | 13 | 8 | 15 | 1 | 1 | 2 | 1 | 5 | — | — | — |
| 5. V. 22. | — | — | — | — | 6 | — | 36 | 7 | — | 7 | 5 | 21 | — | — | 6 | 2 | 6 | 5K 2 | 4S 1K 1 | 2K 3S 1 |
| 9. V. 22. | — | — | — | — | 2 | — | 30 | 2 | 1 | 17 | 12 | 18 | — | 1 | 3 | 1 | 11 | 3K 2S 1 | 5K 1S 1 | — |
| 13. V. 22. | — | — | — | — | 4 | — | 21 | 15 | — | 14 | 9 | 20 | — | — | 3 | 5 | 9 | — | — | — |
| 19. V. 22. | — | — | — | — | 6 | — | 17 | 3 | — | 21 | 12 | 20 | — | 1 | 6 | 5 | 8 | 3S 2K 1 | — | — |
| 28. V. 22. | — | — | — | — | 4 | — | 30 | 7 | — | 14 | 6 | 22 | 1 | — | 4 | 5 | 6 | 4K 1S 1 | — | — |

*Neutrophiles Blutbild* (Tab. XIX)

Bei diesem Falle[1]) von Zweilappenpneumonie mit lange sich hinschleppenden und wechselnden Infiltrationszuständen und schließlicher Karnifikation in einem Lappen, kompliziert auch durch Myositis, zeigt das neutrophile Blutbild ein ähnliches Verhalten wie bei Fall 5: es ist nur mäßig schwer betroffen. Auch hier ist mit Fieberfreiheit weiterhin ein völlig normales Verhalten zu verzeichnen. Nach der Entscheidung von Seiten der Neutrophilen ist der Prozeß aber so gut wie nicht mehr gefährlich, die schwere Allgemeininfektion ist überwunden.

*Lymphoidzellenblutbild* (Tab. XX).

Charakteristisch ist wieder die starke absolute Lymphopenie zu Anfang bei normalem qualitativen Blutbilde der Lympho- und Monocyten. Die absolute Monocytose setzt erst später als gewöhnlich aber noch vor der Krise ein und ist zunächst auch nicht zu stark, späterhin (13. V.) erhebt sie sich auch einmal beträchtlicher. Dementsprechend ist auch eine Linksverschiebung des Monocytenblutbildes (einschließlich der großen Lymphocyten) fortdauernd nicht sehr ausgesprochen; die Anforderungen an diese Zellen sind eben geringer. Die Lymphocyten zeigen erst nach der Krisis im Gegensatz zu früher eine Vermehrung, die aber eine geringe ist; zuletzt wird sie einmal etwas stärker. Bei den ersten Fällen war das Einsetzen der Monocytose und Lymphocytose früher und stärker, hier und bei Fall 5 ist es also später und weniger stark.

Die Rechtsverschiebung des Lymphocytenblutbildes ist wie bei den früheren Beispielen vorhanden und hält bis Ende der Beobachtung an; sie führt vorübergehend wieder zur Umstellung z. B. des Verhältnisses Ra : Rb. Desgleichen sind bei den mittelgroßen Zellen nur Rb-, Wb- und sogar T- und P-Zellen zahlreicher vorhanden. Die Lymphocyten behalten viel länger (solange der lokale Prozeß andauert) ihre Rechtsverschiebung.

Dieses sich immer wiederholende von dem der Neutrophilen abweichende Verhalten der Lymphocyten läßt, wie schon erwähnt, die Erklärungsmöglichkeit offen, daß die Lymphoidzellen vielleicht deswegen so zäh (auch bei wieder normaler und übernormaler Anzahl) an der Rechtsverschiebung festhalten, weil sich mit Vorliebe nur in den älteren Zellexemplaren reichlichere Azurgranulationen entwickeln, die vielleicht ihrerseits zur Überwindung des Prozesses notwendig sind. In allen Fällen stiegen die azurgranulierten Zellen mit der fortschreitenden Genesung wieder an.

Die *Türk*schen *Zellen* (Tab. XX).

sind auch hier bis zur Entfieberung vorhanden und verschwinden dann wieder völlig aus dem Blute. Sie sind relativ spärlicher, was oben als prognostisch günstig bezeichnet wurde.

---

[1]) Vorweg ist zu berücksichtigen, daß die Gesamtzählresultate (Tabelle XVIII) durchweg niedriger sind wie beim Falle 5 und den anderen Beispielen, und zwar vom Anfang an. Die qualitativen Verschiebungen wiederholen sich aber in derselben Weise. Daß hohe Gesamtzählwerte an und für sich nicht für den Ausgang maßgebend sind, zeigt der Fall 5, wo trotzdem der Verlauf ein protrahierter war, oder Fall 1, wo trotz starker Leukocytose der Tod erfolgte. Die qualitativen Verhältnisse sind immer das Ausschlaggebende.

*Tabelle XX. Qualitatives Blutbild der Lymphoidzellen und Azurgranuliertes Blutbild (%).*

| Fall C. Kr. | *Lymphocyten* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | *Monocyten* | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ges.-Zahl | Klein | | | | | | | Mittel | | | | | | | Groß | | | | | | | Ges.-Zahl | Übergangszellen | | | | | | | | |
| | | Ges.-Zahl | R a | R b | W a | W b | T | P | Ges.-Zahl | R a | R b | W a | W b | T | P | Ges.-Zahl | R a | R b | W a | W b | T | P | | Mo. | W | T a | T b | 2 K | 2 S | 1 K 1 S | | |
| 17. IV. 22. | 77 | 66 | 32 | 22 | 8 | 3 | 1 | — | 8 | — | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | — | 2 | 1 | — | — | — | 23 | 1 | 10 | 6 | 2 | — | 3 | 1 | — | — |
| | *1T. 1* | — | — | — | — | — | — | — | *1T.* | — | *1T.* | — | — | — | — | *1* | — | *1* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 18. IV. 22. | 88 | 68 | 34 | 18 | 6 | 10 | — | — | 13 | — | 9 | — | 3 | — | 1 | 7 | — | 4 | 1 | 2 | — | — | 12 | 1 | 1 | 4 | 2 | — | 3 | 1 | — | — |
| | *4T. 3.* | *2T. 2* | — | — | — | *2T. 2* | — | — | *1* | — | *1* | — | — | — | — | *1T.* | — | *1T.* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 20. IV. 22. | 89 | 75 | 46 | 12 | 9 | 7 | 1 | — | 9 | — | 6 | 1 | 1 | 1 | — | 5 | — | 5 | — | — | — | — | 11 | 1 | 6 | 1 | 1 | — | 1 | 1 | — | — |
| | *6T. 3* | *1* | — | *1* | — | — | — | — | *3T. 2* | — | *3T. 1* | — | *1* | — | — | *3T.* | — | *3T.* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 22. IV. 22. | 71 | 51 | 27 | 14 | 5 | 5 | — | — | 16 | — | 12 | — | 4 | — | — | 4 | — | 4 | — | — | — | — | 29 | 3 | 9 | 6 | 4 | — | 4 | 3 | — | — |
| | *2T. 13* | *1* | — | *1* | — | — | — | — | *2T. 9* | — | *1T. 7* | — | *1T. 2* | — | — | *3* | — | *3* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 24. IV. 22. | 63 | 49 | 22 | 14 | 6 | 7 | — | — | 14 | — | 5 | 1 | 2 | 5 | 1 | — | — | — | — | — | — | — | 37 | 2 | 10 | 11 | 5 | — | 5 | 4 | — | — |
| | *1T. 3* | *1* | — | *1* | — | — | — | — | *1T. 2* | — | *1T. 1* | — | — | *1* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 27. IV. 22. | 72 | 44 | 15 | 17 | 6 | 6 | — | — | 20 | — | 14 | — | 4 | 1 | 1 | 8 | — | 4 | — | 3 | 1 | — | 28 | 3 | 4 | 6 | 4 | — | 6 | 5 | — | — |
| | *1T. 22* | *5* | — | *3* | — | *2* | — | — | *1T. 10* | — | *1T. 7* | — | *3* | — | — | *7* | — | *3* | — | *3* | *1* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 29. IV. 22. | 67 | 48 | 18 | 16 | 6 | 7 | 1 | — | 14 | — | 7 | — | 6 | — | 1 | 5 | — | — | — | 4 | 1 | — | 33 | 4 | 8 | 4 | 5 | 1 | 6 | 5 | — | — |
| | *6T. 10* | *1* | — | *1* | — | — | — | — | *4T. 7* | — | *1T. 3* | — | *1T. 2* | — | — | *2T. 2* | — | — | — | *2T. 2* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 5. V. 22. | 81 | 60 | 24 | 17 | 10 | 9 | — | — | 14 | — | 6 | 1 | 5 | 1 | 1 | 7 | — | 4 | — | 3 | — | — | 19 | 2 | 3 | 3 | 4 | — | 3 | 4 | — | — |
| | *10* | *1* | — | *1* | — | — | — | — | *5* | — | *2* | — | *2* | *1* | — | *4* | — | *3* | — | *1* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 9. V. 22. | 84 | 60 | 13 | 18 | 12 | 17 | — | — | 22 | 1 | 9 | 1 | 10 | 1 | — | 2 | — | 1 | — | 1 | — | — | 16 | — | — | 6 | 4 | — | 4 | 2 | — | — |
| | *16* | *6* | — | *3* | — | *3* | — | — | *10* | — | *4* | — | *6* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 13. V. 22. | 59 | 38 | 14 | 13 | 6 | 5 | — | — | 17 | — | 11 | — | 5 | 1 | — | 4 | — | | — | — | — | — | 41 | 3 | 5 | 11 | 13 | — | 7 | 2 | — | — |
| | *9* | *2* | — | *2* | — | — | — | — | *4* | — | *2* | — | *2* | — | — | *3* | — | | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 19. V. 22. | 86 | 74 | 29 | 22 | 10 | 12 | 1 | — | 10 | — | 3 | — | 6 | 1 | — | 2 | — | | — | 1 | 1 | — | 14 | 1 | 4 | 3 | 2 | — | 2 | 2 | — | — |
| | *13* | *6* | — | *6* | — | — | — | — | *5* | — | *1* | — | *4* | — | — | *2* | — | | — | *1* | *1* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 28. V. 23. | 89 | 60 | 20 | 27 | 1 | 12 | — | — | 28 | — | 13 | — | 14 | 1 | — | 1 | — | 1 | — | — | — | — | 11 | 1 | 5 | 5 | — | — | — | — | — | — |
| | *23* | *8* | *2* | — | — | *6* | — | — | *15* | — | *5* | — | *10* | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |

Anmerkung. Die zweiten Reihen (kleinere, schrägstehende Ziffern) enthalten immer das zu dem betreffenden Falle gehörige azurophile Blutbild.

*Eosinophiles Blutbild.*

Die Eosinophilen (Tabelle XXI) sind schon einige Tage vor komplettem Temperaturabfall wieder ins Blut zurückgekehrt und werden dann langsamer zahlreicher (wie in Fall 5), allerdings erst später. Ihr Blutbild ist wieder rechts verschoben bis normal.

Ähnlich verhält es sich mit den *Mastzellen*. Von ihnen konnten vom 27. IV. ab folgende Zellen bestimmt werden: 27. IV.: 1 2 S, 1 1 K 1 S, 1 2 S 1 K. — 29. IV.: 1 2 S, 1 1 K 1 S. — 5. V.: 1 1 K 1 S, 1 3 K 1 S. — 9. V.: —. — 13. V. 2 2 S, 5 1 K 1 S, 1 2 K 1 S. — 19. V.: 1 W, 1 1 K 1 S. — 28. V.: 1 2 S.

*Tabelle XXI. Eosinophiles Blutbild.*

| Fall 6. Kr. | T | 2 K | 2 S | 1 K 1 S | 3 K | 3 S | 2 K 1 S | 2 S 1 K | 4 K | Anzahl der zum Blutbilde verarbeiteten Zellen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 17. IV. | — | 1 | 1 | — | — | — | — | — | — | 2 |
| 18. IV. | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 20. IV. | — | — | — | 2 | — | — | — | — | 1 | 3 |
| 24. IV. | — | — | — | — | — | 1 | — | — | — | 1 |
| 27. IV. | — | — | — | — | 1 | — | — | — | — | 1 |
| 5. V. | — | — | — | 1 | — | — | — | — | — | 1 |
| 9. V. | 2 | 4 | 2 | 12 | — | — | 3 | 2 | — | 25 |
| 13. V. | 2 | 1 | 8 | 2 | 1 | 1 | 4 | 1 | — | 20 |
| 19. V. | 1 | 4 | 7 | 7 | 3 | 1 | 2 | — | — | 25 |
| 28. V. | 1 | 6 | 2 | 11 | 2 | — | 2 | — | 1 | 25 |

*Schluß.* Alle Möglichkeiten des Pneumonieverlaufs sind in den vorstehenden 6 untersuchten Fällen natürlich bei weitem nicht enthalten, wohl aber die wichtigsten. Bei der Untersuchung lediglich des neutrophilen Blutbildes wurden von *Arneth* früher bereits 16 Pneumoniefälle analysiert, bei der des eosinophilen Blutbildes deren 20, hierzu kommen 21 genau bearbeitete Influenzapneumonien, so daß diese wichtige Infektionskrankheit, die in dem Verhalten ihrer Blutzellen wohl im Prinzip als Vorbild für eine Anzahl anderer Infektionskrankheiten zu betrachten sein wird, mit vorliegender Arbeit erschöpfend genug behandelt sein dürfte. Man muß immer auf gut Glück die betreffenden Fälle in Angriff nehmen, da ja bei keiner Pneumonie im voraus zu sagen ist, wie sich Verlauf und Ausgang gestaltet.

Mit Bezug auf die Lymphoidzellen (einschließlich Azurophile und *Türk*sche Zellen), deren Verhalten in erster Linie bei der gewöhnlichen Pneumonie in dieser Arbeit ins Auge gefaßt werden sollte, haben wir erkennen können (in gleicher Weise wie bei den Neutrophilen früher), daß es nicht möglich ist, nur aus ihrer Zahl (quantitatives Blutbild) auf ihre Funktion und Bedeutung zu schließen, da bei normalen, vermehrten und verminderten Zählwerten alle Verschiebungen des qualitativen Blutbildes möglich sind (genau wie bei den Neutrophilen).

Die überraschenden Resultate des Studiums des qualitativen Lymphoidzellenblutbildes bei der Pneumonie, die uns ein völlig anderes Verhalten gegenüber dem der Neutrophilen lehren, sind ein Ergebnis, wie es in dieser Weise im voraus kaum erwartet werden konnte. Die Genauigkeit ihres qualitativen Verhaltens, die Folgerichtigkeit der Entwickelung eines Blutbildes aus dem anderen ist so exakt, daß man wohl sagen kann, daß keine einzige Zelle den ihr angewiesenen Platz im qualitativen Systeme verläßt. Und genau dasselbe ist bei den Neutrophilen, Eosinophilen und Mastzellen der Fall.

Die Untersuchungsergebnisse *Arneths* bei der Influenzapneumonie und die vorliegenden Untersuchungen harmonieren miteinander auf das beste und sind vollkommen eindeutig.

In der neuen Blutlehre kann mit den früher so beliebten Erklärungsversuchen unklarer Leukocytenbefunde wie mit Hemmung der Zelltätigkeit, mit degenerativer Schädigung, mit Proliferationshemmung, mit capillarattraktiver Wirkung, mit negativer und positiver Chemotaxis, dann mit Funktionsinsuffizienz bzw. Funktionsverminderung einerseits und mit Hypertrophie und Hyperplasie andererseits nur mehr gesprochen werden, wenn die Substrate des qualitativen Blutbildes es erlauben. Es hat sich gezeigt, daß diese Erklärungsversuche bei vielen Zuständen falsch waren. Alle Veränderungen lassen sich vielmehr nur durch das qualitative Blutbild im Rahmen des quantitativen verstehen. Unstimmigkeiten sind uns bisher nicht, auch bei der Pneumonie nicht, begegnet.

Von „Verschiebungs"-Leukocytose bzw. -Leukopenie kann bei derartigen systematischen, sich lange Zeit hinziehenden Untersuchungen und streng gesetzmäßigen Blutbildveränderungen in nennenswertem Umfange natürlich keine Rede sein.

---

(Aus der Medizinischen Klinik der Universität Gießen [Direktor: Prof. Dr. *Voit*].)

# Die Lösung spastischer Zustände unter Einwirkung der Psychotherapie.

Von

**Dr. Erwin Moos,**

Assistent der Klinik.

(*Eingegangen am 2. Oktober 1923.*)

Zwei Wege werden zur Erschließung der psychischen Funktionen am menschlichen Organismus führen. Der eine Weg ist der, der durch Wachsuggestion oder Hypnose Gemütsbewegungen oder deren Hemmung hervorruft, um anschließend experimentell zu prüfen, wieweit augenblickliche, mehr akute Änderungen im Zustande und in der Funktion der Organe durch diese Maßnahmen möglich sind. Der andere Weg ist umgekehrt. Er ergründet, wieweit Veränderungen am Organismus des kranken Menschen, bei denen die zu Gebote stehenden diagnostischen Methoden per exclusionem funktionelle Störungen vermuten lassen, auf psychogenem Wege heilbar sind, ich denke hier mehr an chronische, auf Augenblickseinflüsse nicht oder nur unvollkommen reagierende Erkrankungen. Mit dem Beschreiten des letzteren Weges wird man jedesmal auch an ein Experiment herangehen, das aber, weil in Anlage und Aufbau komplizierter, auch eine kompliziertere Arbeitsmethodik erfordern wird und mit Erfolg nicht etwa mit einer Hypnose, diesem einfachen und in seiner Wirkung, qualitativ, quantitativ und zeitlich genommen nicht vollkommenen psychotherapeutischem Hilfsmittel, angegangen werden kann.

Denken wir uns z. B. einen funktionellen Kardiospasmus. Gelingt es, diesen unter Umstellung aller krankhaften Assoziationen, die zur Erzeugung und Unterhaltung des abnormen Reizzustandes und seinen Folgen am Magenmund geführt haben, zu heilen, so ist das ein Experiment, das wochen- oder monatelange Arbeit am Kranken erfordern wird, dann aber auch, außer der Lösung des Spasmus, somatische Wirkungen erzielt; Besserregulierung des ganzen Verdauungsganges, Gewichtszunahme und Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, mit dieser wieder Hebung der psychischen Stimmung. Gleichzeitig wird nun dieses Experiment endgültig die Diagnose sichern.

Den oben angedeuteten ersteren Weg beschritt in neuerer Zeit *Heyer* an der Münchener II. med. Univ.-Klinik (Direktor Prof. *Fr. Müller*).

In ungemein interessanten Versuchen weist *Heyer* nicht nur nach, daß in Hypnose bei rein fiktiver Speisung pro Versuch 20—100 ccm Magensaft floß, rein durch Erweckung des Appetits, sondern er zeigte weiter, daß, worauf *Pawlow* schon durch Versuche an Hunden hingewiesen hatte, bei fiktiver Bouillon-, Brot- und Milchfütterung der Ablauf des Magensaftes jeweilig spezifisch war und daß sogar die fermentative Eiweißverdauungskraft in diesen Magensäften spezifisch auf die Art der suggerierten Nahrung eingestellt war. *Heyer* machte weiter die interessante Beobachtung, daß nachdem unter geeigneter Suggestion der Appetitsaft bereits lebhaft floß, dieser durch dysphorische Vorstellungen: Furcht, Schrecken, schlagartig, durch euphorische Vorstellungen etwas langsamer sistierte. Die logischen therapeutischen Nutzanwendungen deutet auch *Heyer* gegen Ende seiner Arbeit an und empfiehlt bei Erkrankungen des Verdauungstraktus, insbesondere bei Appetitmangel, auf die Korrektur ungünstiger psychischer Umstände bei den Mahlzeiten zu achten.

Auf den Versuchen *G. R. Heyers* bauen die Versuche *Langheinrichs*, ebenfalls an der *Müller*schen Klinik in München, auf. *Langheinrich* suggerierte nüchternen Versuchspersonen Fettfütterungen in Hypnose 3. Grades. Bei Hunden hatte nach den Versuchen von *Best* und *Cohnheim* niemals ein Duodenalsaftrückfluß in den Magen stattgefunden. *Langheinrich* fand dieses auch beim Menschen bestätigt, auf bloße Fettsuggestion floß kein Duodenalsaft in den Magen zurück. Wohl sah *Langheinrich*, daß auch bei fiktiver Fettfütterung die menschliche Magentätigkeit bestimmten Sekretionsgesetzen unterliegt.

Nun beobachtete *Langheinrich* weiter, was die Duodenalsondierung bei fiktiver Fettfütterung in Hypnose ergab, und da fand er:

1. bei Fettsuggestion reichlichere Gallesekretion als bei Bouillonsuggestion,
2. bei Fettsuggestion wurde außer der gelben Lebergalle auch dunkelbraune Blasengalle sezerniert,
3. bei Fettsuggestion war die tryptische Eiweißverdauung größer.

Damit bestätigt *Langheinrich*, was von *Stepp* (Zeitschr. f. klin. Med. 1920, 89) betont wurde, daß an einem absoluten Zusammenhang aller Fermente festgehalten werden muß als an einem nach bestimmten Gesetzen arbeitenden koordinierten System. Nach Einführung der Sonde ins Duodenum betrug bei Fettsuggestion die durchschnittlich erhaltene Sekretmenge 45 ccm, bei Bouillonsuggestion 34 ccm, ohne Speisesuggestion minimal 27 ccm, maximal 30,5 ccm. Im in je 5 Min. gewonnenen Duodenalsekret ergaben sich als mittlere Werte für eiweißverdauende Kraft (gemessen in *Mett*schen Röhrchen) bei Fettsuggestion 9,2 mm, bei Bouillonsuggestion 4,7 mm, ohne Speisesuggestion 2,0 mm (nur in einem einzigen Falle).

Diese Versuche der Münchener Klinik geben gewiß einschlägig die psychische Bedeutung für Organfunktionen kund. Über psychische Beeinflussung der Herztätigkeit und Atmung teilt *P. Astruck* in der Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 50, ebenfalls auffallende Beobachtungen mit. Diese wurden im psychologischen Institut von Prof. *E. Becher* in München gemacht. *Astruck* gelang es durch Verbalsuggestion in tiefer Schlafhypnose wesentlichen Einfluß auf Herz- und Atemtätigkeit zu erzielen. Bei einer Versuchsperson gelang eine Maximalpulsbeschleunigung von 72 auf 114 Pulsschläge in der Minute und eine maximale Pulsverlangsamung von 66 auf 30 Pulsschläge. Hiermit ging eine gleichsinnige Atemveränderung synchron. Suggerierte veränderte Atemtätigkeit hatte umgekehrt keine entsprechende Veränderung in der Herzaktion zur Folge. *Astruck* glaubt sogar, daß in Hypnose die Herzsuggestionen am Herzen eine Änderung im Erregungsablauf erzielen können, so daß selbst pathologische Schlagformen auftreten.

Den (weiteren) zweiten von mir angedeuteten Weg zur Erforschung psychischer Einflüsse auf den Organismus hat nach meiner Veröffentlichung ,,Über den Wert der Behandlung der Psyche bei inneren Erkrankungen, ihre Methoden und Erfolge" (Therapie der Gegenwart Juni/Juli 1921) in ähnlicher Weise *Westphal*, Münch. med. Wochenschr. 1922, 15, beschrieben, nachdem seit Jahren bereits *F. Mohr* immer wieder auf die Notwendigkeit einer systematischen Psychotherapie auch für die innere Medizin hingewiesen hatte. Grundlegend für uns sind auch die *E. Weber*schen Arbeiten. *Westphal* hält in der inneren Medizin nicht immer eine Psychokatharsis für notwendig und glaubt, daß im ganzen die psychotherapeutische Methodik im Gebiet der inneren Medizin viel einfacher sein könne, vor allen Dingen, weil die Fülle der Tagesaufgaben an einer medizinischen Klinik eine sehr viel Zeit beanspruchende psychoanalytische Behandlung verböten. Diese Ansicht kann man meines Erachtens nur bis zum gewissen Grade gelten lassen. Den schwersten, lange bestehenden, komplizierten Organneurosen kann man nicht unter Verwertung einer wenn auch weitergehenden Psychoanamnese oder Symptomanalyse, sondern mit einer oft bis ins Kindesalter zurückgreifenden Psychoanalyse beikommen. Ich glaube auch, daß in den beiden letzten von *Westphal* beschriebenen Fällen mit gründlicher Psychoanalyse, Aufklärung und geeigneter Synthese noch ein besserer Erfolg zu erzielen gewesen wäre. *A. Mayer* (Münch. med. Wochenschr. 1922, 50) glaubt, daß die Psychoanalyse im Gebiet der Gynäkologie Gutes leisten kann, daß man aber mit einer Psychoanamnese auch schon sehr weit kommen könne. Sein Schüler *Stemmer* meint in seiner instruktiven Arbeit mehr die Symptomanalyse empfehlen zu sollen, die auch in kürzeren Behandlungszeiten

gute Erfolge in der Gynäkologie zeitige. Damit käme er dem Standpunkt *Westphals* näher, dessen Behandlung eine recht geschickte Analyse der Krankheitssymptome erkennen läßt. Was nun meine Fälle, über die ich in folgendem berichten möchte, anbelangt, so muß ich von ihnen sagen, daß es sich meist um schwere veraltete Erkrankungen handelte, bei denen ich mit zwei Ausnahmen, für die einstweilen zeitlicher Unmöglichkeit wegen eine Symptomanalyse bzw. bei einem die *Dubois*sche Persuasionsmethode genügen mußte, nur durch Psychoanalyse zum Ziele kam. Ich erwähne zunächst eine Anzahl spastischer Zustände von Fällen aus der medizinischen Klinik, die ich psychotherapeutisch anging, nachdem andere Therapie versagte. Auf die angewandte Methodik möchte ich an Hand der Fälle gegen Ende der Arbeit noch einmal zurückkommen. Über sieben Asthmafälle berichtete ich an anderer Stelle gesondert, weil gerade diese Erkrankung im Vergleich zu anderen spastischen Zuständen sehr häufig zur Behandlung kommt.

Das geeignetste Mittel, das uns Mediziner in das Gebiet der Psychotherapie am besten einführen wird, ist das, daß wir zunächst möglichst viele Berichte über psychotherapeutisch angegangene Fälle hören. So wird wohl das Interesse für dieses wichtige und große Möglichkeiten und Aussichten in sich bergende Gebiet geweckt in einer Zeit, die so sehr die Gesundung der Seele jedes einzelnen wie der des Volkes erheischt. Einen Vorteil hat die Erforschung der psychophysischen Wechselbeziehungen in der Medizin gerade jetzt, auf den jüngst *His* in der Münch. med. Wochenschr. hinweist, daß die Psychotherapie wenig materielle Mittel erfordert. Ich lasse eine Anzahl Krankengeschichten folgen, teilweise mit vornehmlich auf den Zusammenhang des Psycho-Physischen eingestellten Epikrisen.

1. Fall: W. v. d. H., Fabrikarbeiter, 26 Jahre alt, Diagnose Kardiospasmus. Familienanamnese belanglos, erbliche Belastung nicht vorhanden. Keine Kinderkrankheiten. Mit 16 Jahren Operation wegen Mittelohrentzündung. Im April 1915 erkrankte P. im Felde mit Schmerzen beim Atmen, Husten, Auswurf und Fieber bis 38,5°. Es wurde ein Lungenkatarrh festgestellt, wegen dessen er garnisondienstfähig entlassen wurde. Erst Januar 1916 kam er wieder zur Front. Im Juli 1916 litt er angeblich unter Magenbeschwerden. Damals bemerkte er, so sagt er selbst, daß ihm das Essen am Mageneingang steckengeblieben sei; auch wenn er Wasser getrunken habe, sei dies oft an derselben Stelle hängengeblieben. Er mußte dann gewaltsam schlingen und pressen, bis die Nahrung herunterging. Fast nach jeder Mahlzeit hatte er Erbrechen. Am 3. XII. 1916 kam er ins Lazarett und blieb dort bis zum 12. III. 1917. Er wurde öfter geröntgt, fast jeden Tag ausgehebert und der Magen ausgespült. Bei der Entlassung aus dem Lazarett wurde er garnisondienstfähig. Das Leiden selbst habe sich in keiner Weise gebessert. Bereits am 22. IV. meldete er sich abermals krank und lag den Mai durch im Lazarett. Diesmal wurde er arbeitsverwendungsfähig entlassen. Im Juli 1917 wurde er aus einem anderen Lazarett arbeitsverwendungsfähig entlassen. Noch mehrmals nachher lag er in Lazaretten, ohne daß irgendeine Besserung erzielt wurde. Am

27. IV. 1921 kam Pat. zur gleichzeitigen definitiven Entscheidung seines Militärrentenverfahrens aus der Heil- und Pflegeanstalt Gießen in die Medizinische Klinik Gießen. Von uns aus wurde der Pat. zur Ohrenklinik überwiesen, wo der Magenmund 5 mal gedehnt wurde. Darauf trat eine Besserung des Leidens ein insofern, als die Schmerzen an der vom Pat. angegebenen, verengerten und auch wohl dem Magenmund entsprechenden Stelle weniger erheblich wurden und das Erbrechen nachließ. Noch immer gingen breiige Speisen nicht durch, und der Pat. war wegen seines Leidens wie vorher untröstlich.

Über den Befund wäre nur zu berichten, daß der Pat. blaß aussah. Bei einer Größe von 169 cm wog er 61,3 kg. Die Muskulatur war gut, weniger das Fettpolster entwickelt. An Lungen und Herz ließ sich in unserer Klinik nichts Krankhaftes feststellen. Auch war röntgenologisch keine Veränderung an den Lungenhilusdrüsen nachweisbar, so daß etwa ein Druck oder Zug dieser am oberen Oesophagusteil eine organisch bedingte Stenosierung hätte vermuten lassen können.

Abdomen: weich, auf Druck nicht empfindlich. Unterhalb des Processus xiphoideus wechselnde, wenig harte Resistenz. Leber und Milz waren nicht vergrößert. Reflexbesonderheiten waren nicht vorhanden. Bei der Röntgendurchleuchtung sah man, wie der Brei sich breit, wurstförmig an der Kardia anstaute, so daß zunächst nichts in den Magen selbst gelangte.

Besonders, da auch der Kranke selbst angab, daß er infolge des Leidens unter häufigen psychischen Verstimmungen leide und daß diese Appetitmangel, Ekelempfindungen vor dem Essen mit nachherigem Erbrechen im Gefolge hätten. wurde beschlossen, zu sehen, wieweit auf psychischem Wege eine Besserung des Leidens möglich sei.

Im Verlauf der Analyse wurde nun eine ganz andere Seite der Anamnese des Pat. klar. Eines Tages erzählte er unter sichtlicher Erregung, daß er sich nun, das habe er schon lange vergessen, erinnere, daß die ersten Erscheinungen seines Leidens im Felde in Rußland aufgetreten seien infolge eines scheußlichen Erlebnisses, durch das er einen solchen Ekel empfunden habe, daß er tagelang appetitlos gewesen sei und nichts habe essen können. Er nahm damals mit seinen Kameraden für gewöhnlich sein Teewasser aus einem Sumpf. Schon immer hatten sie beobachtet, daß in dem Wasser Haare herumschwammen und auch schon scherzhafte Bemerkungen gemacht, daß in dem Sumpf wohl tote Russen stecken würden. Nach eingetretener trockener Jahreszeit kamen tatsächlich vermoderte Leichen von gefallenen Russen zum Vorschein. Tagelang habe er nach dem Anblick derselben keine Speise und Trank sehen können. Ganz auffällig war bei dem Kranken, wie sein Gesicht sich jetzt noch bei der Erzählung verfärbte und wie es den Ekel vor jenem Erlebnis widerspiegelte. Nur langsam erholte er sich in der Front von dem damaligen Schrecken.

In der Behandlung erinnert sich der Kranke einige Tage später, daß er auf der Heimfahrt von Rußland zu einem Urlaube mehrmals erbrochen habe. Damals habe er verdorbenen Käse gegessen. Am Ende dieses Urlaubes habe er nach großer Anstrengung durch Feldarbeit im Zustande vollständiger körperlicher Ermüdung und seelischer Niedergeschlagenheit ob der bevorstehenden Trennung von Frau und Kindern dann zu Hause nach Genuß von Kartoffelsalat wieder erbrochen. Er fuhr zur Front und litt nach seiner Rückkehr nun unter dauerndem Erbrechen. Er spürte, wie sich, sobald er Speisen schluckte, die Speiseröhre unten zusammenkrampfte und nichts mehr in den Magen gelangte, so daß er der Ansicht wurde, daß er den Kriegsdienst so nicht lange mehr werde mitmachen können.

Nachdem auf diese Weise die Ursachen des Leidens aus dem Patienten herausgeholt waren, wurde ihm klargemacht, daß das erste Erlebnis die meisten Menschen wie ihn schockieren würde und wie

dies als latentes Trauma in seinem Unterbewußtsein verankert gewesen sei, bis er durch den Genuß verdorbenen Käses und darauffolgendes Erbrechen wieder daran erinnert worden sei. Und nun kommt das, was man so oft bei Organneurosen sieht, daß ein solches Trauma manifest wird, wenn widerwärtige Lebenslagen scheinbar keinen anderen Ausweg zu deren Überwindung lassen als Flucht und Schutz in eine frühere Krankheit. So sehen wir auch unseren Patienten im Zustande der Ermüdung — bekanntlich ist der körperlich und seelisch Ermüdete pathogenen Assoziationen weit zugänglicher als im Normalzustande — am Tage vor seiner Rückreise zur Front nach Kartoffelsalatgenuß wieder erbrechen. Diesmal bleibt das Erbrechen im Felde bestehen und so lange bestehen, bis der Kranke zur Überzeugung kommt, daß er es so im Felde nicht mehr aushalten könne. Nach 5 Monaten meldet er sich krank, er kommt ins Lazarett, und der Krieg ist von da ab de facto für ihn beendet. Vom Garnisondienst wird er arbeitsverwendungsfähig, und nach zahlreichen Aufenthalten in Lazaretten wird er mit Bewilligung einer Rente entlassen. Von jetzt ab wird die Krankheit, nachdem sie einmal ihre Verwertbarkeit, man möchte sagen, ihre Nützlichkeit zum Schutze gegen den Frontdienst bewiesen hat, weiter beibehalten zum Rentenkampf sowohl wie zum Kampf gegen alles Unangenehme im weiteren Leben. So weit kann es mit dieser Krankheitswertung gehen, bis sie die Kranken zur Unfähigkeit im Beruf und Leben verurteilt. Wohlgemerkt, durchweg geht die Flucht in die Krankheit fast stets unterbewußt, und die Kranken sind für ihr mangelndes Gesundheitsgewissen nicht verantwortlich, sondern zu bedauern, weil sie selbst die Dinge nicht erfassen und erkennen können. Diesem Patienten wurde der ganze Werdegang seiner Krankheit klargemacht, der Analyse folgte die *Mohr*sche Synthese, so daß er nachher klar und mit Ruhe und Selbstkritik sein Leiden übersehen konnte. Er nahm mühelos und mit gutem Willen die Erkenntnis auf und verwertete sie. Bald nach der Aufdeckung des ersten Ekelerlebnisses, das er sich auf Anweisung jedesmal bei Angstzuständen und Ekelgefühl vor dem Essen durch den Kopf gehen ließ, vergingen Ekel und Appetitlosigkeit. Der Patient aß bald auch dicke Speisen und trockenes Brot mit immer weniger werdenden Beschwerden. Der Röntgenbrei, gegen den er immer großen Widerwillen empfand, stockte einen Augenblick bei der nunmehrigen Durchleuchtung an der Kardia und passierte dann insgesamt glatt. Weil er auf den Verdienst für seine Familie angewiesen war, wurde er nach 1 Monat mit 4 Pfund Gewichtszunahme entlassen und ambulant weiterbehandelt. Er versieht jetzt seine Arbeit in der Fabrik und sieht gut und gesund aus. Auf den Unterschied der Anamnese der ersten Krankengeschichte und der durch Psychoanalyse gewonnenen Anamnese möchte ich besonders aufmerksam machen.

Der nächste Fall ist ein Oesophagospasmus bei einem 26jährigen Dienstmädchen K. V.

Anamnese: Eltern und 5 Geschwister gesund. Als 16jähriges Mädchen Masern. Im 17. Jahre war sie wegen eines Augenleidens 10 Wochen in hiesiger Augenklinik. 1917 und 1920 Grippe.

Im August 1920 zog sie sich durch Fall einen linksseitigen Kieferbruch zu. Seit dieser Zeit will Pat. nicht mehr richtig haben schlucken können. Sie glaubt selbst, daß ein Knochenstück vom gebrochenen Kiefer in der Speiseröhre steckengeblieben sei und daß deshalb die Speisen nicht mehr durchgingen. In den ersten 14 Tagen nach dem Unfall habe sie nur Flüssiges hinunterbringen können, bis Anfang November 1920 habe sie Brei gegessen, und von da ab esse sie alles, jedoch kämen Fleisch, Brot, Kartoffeln und besonders Salat, wenn sie nicht ganz sorgfältig alles zerkaue, nach dem Schlucken wieder zum Vorschein. Pat. fühlt deutlich, daß die Speisen den Magen gar nicht erreichen, sondern noch während des Durchganges durch die Speiseröhre wieder erbrochen werden. Übelsein empfindet die Pat. während des Brechaktes nicht. Stuhlgang geregelt. Periode o. B.

Befund: Kleiner graziler Körperbau, mit gutem Fettpolster. Kräftige Muskulatur. Gesunde Gesichtsfarbe. Unter dem l. Kinn eine 1 cm lange Narbe, die auf der Unterlage nicht verschieblich ist. Unterhalb der Narbe noch zwei wenig sezernierende kleine Stellen. Callusverdickung unter der Narbe, die noch druckschmerzhaft ist. An den Brustorganen ist nichts Krankhaftes nachweisbar.

Das Abdomen ist im ganzen etwas gespannt, aber nirgends druckempfindlich. Bauchorgane o. B.

Reflexe: Patellar- und Achillessehnenreflexe gesteigert, ebenso der Radiusperiostreflex und Triceps- und Bicepsreflex beiderseits.

Bei der Oesophagussondierung stößt die Magensonde bei 26 cm auf einen unüberwindlichen Widerstand. Bei der Röntgendurchleuchtung sieht man, daß der geschluckte Bariumbrei in Höhe des 3—4 Brustwirbels eine 3—4 cm lange verengte Stelle zu passieren hat, dann aber glatt durchgeht. Eine geschluckte Wismutkapsel bleibt oberhalb des Aortenbogens fest sitzen. Auch nach 3 Stunden hängt die Kapsel noch unverändert an derselben Stelle. Erst bei der Mittagsmahlzeit gleitet die Kapsel mit Haferbrei nach abwärts. Magen im Röntgenbild o. B. Von einem Knochenstück, das Pat. annahm, ist natürlich auch im Röntgenschirm nichts zu sehen. Die Pat. wurde in der Ohrenklinik oesophagoskopiert. Nach Cocainisierung passierte dort eine dicke Magensonde glatt die fragliche Stelle, Herr Prof. *Brüggemann* diagnostizierte einen Oesophagospasmus. Durch Atropin wurde bei der Pat. keine Wirkung erzielt.

Da auf suggestive Behandlung der Zustand sich vorübergehend besserte, wurde 14 Tage nach der Aufnahme bei uns eine systematische Psychotherapie mit Psychoanalyse eingeleitet.

Die Kranke zeigte sich in den ersten 14 Tagen der Analyse gegenüber außerordentlich refraktär, bis sie dann doch erzählte, daß die Schluckhemmung und vor allem das Erbrechen nicht gleich nach der Verletzung am 17. VIII. 1920 aufgetreten sei, sondern erst gut $1^1/_2$ Monate später, im Oktober 1920. Damals habe sie sich beständig geärgert, daß eine ihrer Schwestern sie gepflegt habe, die sie sehr hasse, seitdem sie sich mit einem franz. Gefangenen in unehrenhafter Weise eingelassen habe und dessen Verhältnis zu ihr nicht ohne Folgen geblieben sei. Ihre Mutter habe sie wegen Verlust eines Armes nicht pflegen können. Das Essen habe sie, so oft es ihre Schwester gebracht habe, angeekelt, und so oft sie Ekel empfunden habe, habe sie erbrechen müssen.

Wenige Tage später berichtet die Kranke, die allmählich vertrauter geworden ist, daß sie, bevor das Erbrechen im Oktober 1920 angefangen habe, nicht allein

durch ihr körperliches Leiden deprimiert gewesen sei, sondern daß sie bereits im September außerdem schwere seelische Erschütterungen durchgemacht habe, weil ihre Verlobung in dieser Zeit zurückgegangen sei. Sie habe damals ganz den Mut verloren und gar keine Lust am Leben mehr gehabt und vor allem Angst gehabt, daß es ihr wie ihrer Schwester ergehen könne. Solche Gedanken hätten ihr den Anblick der Schwester noch widerlicher gemacht. 8 Tage nach Beginn der Psychoanalyse bleibt eine geschluckte Wismutkapsel an der alten Stelle wie früher hängen, sie geht auch nicht herunter, wenn die Pat. Brei nachschluckt. Nach 6wöchiger Behandlung konnte die Pat. alle Speisen schlucken, Bohnen, Kartoffeln und trockenes Brot, ohne daß sie selbst noch eine Stagnierung in der Speiseröhre fühlte. — Bei der Röntgendurchleuchtung, die nun stattfand, gingen Wismutkapseln und Brei ohne Hemmung an der vorher stenosierten Stelle durch.

Über einen weiteren Kardiospasmus ist folgendes zu berichten:

Der 17 Jahre alte Pat. H. S. aus L., von Beruf Kellner, litt bereits seit 4 Jahren zunächst sofort nach jedem Genuß gröberer Speisen unter Druckgefühl unter dem Brustbein, das erst nachließ, wenn nach kurzem Würgen die Speisen wieder erbrochen wurden. Eigentliche Schmerzen hatte der Pat. dabei nie. Flüssige Nahrung, Brei und gut gekaute Speisen passierten meist unter erträglichen Beschwerden die Speiseröhre, dickere Speisen nur dann, wenn er genügend Flüssigkeit nachtrank. Bei der Aufnahme gab der Pat. an, daß er in letzter Zeit nach jedem Essen, ob flüssig, breiig oder fest, ein deutliches Druckgefühl unter dem Brustbein spüre und daß immer ein Teil der Nahrung so lange in der Speiseröhre hängen bleibe, bis er erbrochen habe. Meist müsse er sofort nach dem Essen etwa ein Trinkglas voll ausbrechen. Da er keine direkten Schmerzen hatte, konnte er bei entsprechend diäter Lebensweise, wenn auch zeitweise unter unangenehmen Komplikationen seinen Beruf als Kellner ausfüllen. Am Allgemeinzustand des Pat. ließ sich zunächst nichts Besonderes feststellen. Das Aussehen und der Ernährungszustand waren gut, an Herz und Lunge auscultatorisch und perkutorisch nichts Besonderes. Beim Palpieren des Abdomens spannte der Pat. Druckschmerz gab er nirgends an. Eine Resistenz war nicht zu fühlen. Leber und Milz waren nicht vergrößert. Urin: Alb. —, Sacch. —. Im Stuhl war kein Sanguis.

Kein abnormer Reflexbefund.

Bei der Röntgendurchleuchtung stockte der Brei einen Augenblick in der Mitte des Oesophagus und floß dann weiter, um sich vor der Kardia in großem wurstförmigen Schatten anzustauen.

Bei der Oesophagoskopie konnte Herr Prof. *Brüggemann* keine anatomische Veränderung feststellen und nahm einen Kardiospasmus an.

4 Tage nach der Aufnahme wurde der Kranke mir zur psychotherapeutischen Behandlung überwiesen, die im Verlauf von 5 Wochen durchgeführt wurde. Bei der Analyse wurden wohl eine Anzahl Momente gefunden, die zu psychischen Alterationen und vorübergehend zu verstärkten Beschwerden beim Pat. geführt hatten, doch konnte eine rechte psychogene Grundlage wie bei den vorigen Kranken nicht ermittelt werden. Durch Beruhigung des Kranken wurde erreicht, daß der Pat. in den letzten 12 Tagen über Tag auch bei Genuß von festen Speisen nicht mehr und nur zweimal nachts erbrach, nachdem er anfänglich auch in der psychischen Behandlung fast nach allen Mahlzeiten und jeglichen Speisen erbrochen hatte. — Nachdem der Pat. 10 Tage vor der Entlassung plötzlich unter starkem Krankheitsgefühl, allgemeiner Zerschlagenheit und Kopfschmerzen einen Fieberanstieg von 39° hatte, ohne daß zunächst organisch irgend etwas festgestellt werden konnte, wurde er noch einmal durchleuchtet, und nun zeigte sich eine Verbreiterung des Schattens des oberen Mediastinums in Gegend des Aortenbogens. Wir kamen zur Auffassung, daß möglicherweise der Spasmus in der Haupt-

sache doch durch einen mechanischen Druck oder Zug am Oesophagus ausgelöst sei infolge eines Mediastinal- oder vielleicht von den Hilusdrüsen ausgehenden Tumors. Letztere Auffassung ließ sich auch mit der plötzlich aufgetretenen Temperaturerhöhung in Zusammenhang bringen. Die starke psychische Komponente wurde durch die Therapie behoben. Der Kranke aß die letzten 12 Tage alles ohne Erbrechen. Dieser Fall gemahnt sowohl zur genauesten Diagnosestellung, die gerade für den Psychotherapeuten oberstes Gesetz sein muß, wie zur psychischen Inangriffnahme von Organerkrankungen, die psychische Heilhemmungen aufweisen. Der Pat. wurde zur weiteren Beobachtung und zur evtl. Bestrahlung wiederbestellt. Leider kam er weder wieder noch ließ er außer einem Briefe, in dem er schrieb, daß es ihm gut gehe, nachher etwas von sich hören.

Eine Pat., die ambulant zur Behandlung kam, hatte vorher unter proktospastischen Zuständen gelitten und kam jetzt wegen typischer Erscheinungen eines Pylorospasmus, der sie zu vorsichtigster Diät und zeitweise zum vollkommenen Verzicht auf Arbeit zwang. Wegen mangelnder Zeit konnte ich nur Persuasion anwenden und durch Beruhigung der Pat. über ihren Zustand eine Heilung erzielen, die wohl für Monate anhielt, aber nicht als Dauererfolg zu buchen war.

Eine sehr ausgesprochene Magen- und Darmhyperperistaltik bei einem Studenten der Rechte erwähne ich kurz. Bei diesem Pat. erschien der aufgenommene Wismutbrei bereits 5 Stunden nach der Mahlzeit wieder in dünnflüssigem Stuhl. Der Pat. litt unter scheußlichsten Angstzuständen, die ihm den Aufenthalt in Gesellschaft und in den Auditorien unmöglich und jede Arbeit zur Qual machten. Nach der Psychoanalyse war der Pat. nicht nur vollkommen frei von Angstzuständen, sondern hatte auch in normaler Zeit und normale Mengen Stuhl. Vor kurzem schrieb er, daß keinerlei Beschwerden wieder aufgetreten seien.

Die Behandlung nervösen Erbrechens bei einem 16jährigen Mädchen A. S. möchte ich der interessanten Psychoanamnese wegen kurz erwähnen. Die Pat. hatte bei Beginn dieser Erkrankung fast nach jeder Mahlzeit plötzliches Erbrechen. Dieser Zustand dauerte zunächst 14 Tage und kehrte in wechselnden Intervallen wieder. Die Kranke war durch das Erbrechen selbst nicht beunruhigt, konnte gleich nachher mit gutem Appetit essen. Pat. hatte schon früher mit einer Glomerulonephritis nach Scharlach bei uns gelegen, die mit einer Restalbuminurie ausheilte. Bei dem jetzigen Aufenthalt in der Klinik stellten wir geringe Eiweißausscheidung fest, im Sediment bei einzelnen Untersuchungen wenige Leukocyten. Sie konzentrierte gut, auch fiel der Wasserversuch gut aus. Blutdruck = 110/70 mm Hg. Kein Ödem. Aussehen und Ernährungszustand waren gut.

Bei der Röntgenuntersuchung passierte der Brei Oesophagus und Kardia glatt. Der Stierhornmagen zeigte guten Tonus, normale Peristaltik und kräftige, rhythmische Ausschüttungen aus dem frei beweglichen Pylorus.

Erbrechen vor dem Röntgenschirm selbst konnte nicht beobachtet werden. Ob es sich um eine Rumination handelte, wie sie *Desternes* und *Kreuzfuchs* bei Durchleuchtungen sahen, müssen wir dahingestellt sein lassen. Jedenfalls ist das Erbrechen nach durchgeführter psychoanalytisch-synthetischer Behandlung verschwunden.

In der Psychoanalyse erzählte die Kranke in größter psychischer Erregung, daß das Erbrechen aufgetreten sei, als eine Verwandte ihr beibrachte, daß sie nicht das Kind des von ihr sehr geliebten Vaters sei. Sie habe damals sich tagelang eingeschlossen und geweint und dann nach jeder Mahlzeit erbrechen müssen. Ein Zusammenhang des Erbrechens mit dem Nierenleiden, der schon vorher nicht angenommen wurde, mußte erst recht nach der erfolgreichen Behandlung negiert werden.

Ich lasse nun die Krankengeschichte einer 38jährigen unverheirateten Patientin, Kath. K., folgen, die in ihrem Verlauf wie in der Psychoanalyse ganz besonders interessant ist.

Anamnese: Vater starb an Leberkrebs, Mutter an Herzleiden. 8 Geschwister leben und sind gesund. Eine Schwester ist verunglückt, sie wurde von der Bahn überfahren. Als Kind Masern und angeblich Lungenentzündung. Mit 14 Jahren Blutvergiftung am r. Arm. Die Periode, die mit 14 Jahren begann, hörte mit 17 Jahren angeblich auf — die Kranke machte in der Anamnese sowohl wie später oft unzuverlässige Angaben. Bei uns menstruierte Pat. am 3. Tage nach der Aufnahme. Sie habe sehr viel unter Kopfschmerzen, Herzklopfen und Schmerzen in allen Gliedern gelitten. Jeden Winter war sie wegen dieser Beschwerden wochenlang bettlägerig. Vom Jahre 1918 will sie bis zur Aufnahme am 22. I. 1922 viermal Grippe, zeitweise mit Fieber, Kopfschmerzen, Atemnot und Rückenschmerzen gehabt haben. Im Juni 1919 fieberhafte Erkrankung mit Schmerzen im ganzen Leib, Durchfällen, bei denen vorübergehend Blut war. Im Anschluß an diese Erkrankung seien Schmerzen beim Urinieren, Spontanschmerzen in der Blasengegend und Harndrang aufgetreten. Diese Blasenbeschwerden besserten sich auf Spülungen und Sitzbäder hin, während die Beschwerden im Leib und die Durchfälle zunächst ganz nachließen. Wenige Wochen darauf traten aber wieder heftige Schmerzen im Leib auf, diesmal mit intensiver Verstopfung, der zeitweise starke Anschwellungen des ganzen Leibes folgten. Gleichzeitig wurden die Blasenbeschwerden wieder stärker. Die Kranke kam in ein Heimathospital. Dort wurden Blasenspülungen gemacht und der Leib elektrisiert. Stuhlgang hatte sie nur auf Ricinus und Einläufe. Winde gingen oft nur nach Einlegung eines Darmrohres ab. Die Beschwerden wurden immer schlimmer, die Anschwellungen des Leibes nahmen immer größeren Umfang an, so daß die Pat. sich im Februar 1920 einer Operation unterzog. Angeblich seien Blinddarmverwachsungen gelöst worden. Nach der Operation sei es ihr etwas besser gegangen, so daß sie entlassen werden und auch zu Hause etwas arbeiten konnte. Für den Stuhlgang mußte sie aber auch nach der Operation immer etwas einnehmen. Bereits im September 1920 wurde der Leib zeiteise wieder dicker und immer mehr gespannt. Sie hatte stärkere Verstopfung und immer Schmerzen und Beschwerden beim Stuhlgang. Die Urinbeschwerden blieben die gleichen. Da die Erscheinungen vor Weihnachten 1920 beständig zunahmen und in letzterer Zeit sehr oft Erbrechen hinzukam, ließ sich Pat. am 22. I. 1921 in unsere Klinik aufnehmen.

Status praesens: Mittelgroße Pat. in mäßigem Ernährungszustand. Haut- und Gesichtsfarbe normal. Muskulatur mäßig entwickelt. Sichtbare Schleimhäute leidlich gut durchblutet. Keine Ödeme, keine äußerlich erkennbaren Drüsenschwellungen. Zunge nicht belegt. Rachen und Tonsillen o. B. Künstliches Gebiß. An den Brustorganen war nichts Besonderes nachweisbar. Das Abdomen war in toto stark meteoristisch aufgetrieben, die Bauchdecken straff gespannt. In der Mittellinie vom Nabel nach abwärts sah man eine 12 cm lange, auf der Unterlage ziemlich gut verschiebliche Operationsnarbe. Der Leib war allenthalben auf Druck sehr empfindlich, rechts in der Mitte zwischen Nabel und Leiste war zeitweise, trotz der starken Bauchdeckenspannung, eine derbe Resistenz von Faustgröße fühlbar, die wechselnd auch wieder nicht palpiert werden konnte. Blase bei der Aufnahme nicht gefüllt, keine Dämpfung in den abhängigen Bauchpartien. Leber und Milz o. B. Keine Darmperistaltik. Reflexbesonderheiten ließen sich nicht nachweisen. Urin Alb. schwach +, Sacch. —, Indican Spur +, Urobilin —. Im Urinsediment Epithelien und viel Leukocyten. Durch Einlagen eines Darmrohres wurde keine Besserung erzielt. Mehrmalige, auch hohe Einläufe blieben ohne Erfolg. Ricinus konnte wegen ständigen Erbrechens und Brechreizes nicht gegeben werden. Auf Atropin wurden vorübergehend die Beschwerden geringer und der Leib etwas weicher. Zwei Tage nach der Aufnahme konnte bei rectaler Untersuchung kein Tumor palpiert werden. Das Rectum war leer. Im Katheterurin

wurden massenhaft Leukocyten, keine Tuberkelbacillen nachgewiesen. Es handelte sich wie nachher festgestellt wurde, abgesehen von den Darmerscheinungen, um eine Colicystitis. Im Blut waren 10600 Leukocyten. Fieber hatte die Pat. nicht. Die von der Frauenklinik vorgenommene gynäkologische Untersuchung ergab nichts. Die Kranke aß nichts. Vier Tage nach der Aufnahme wurde der Zustand erheblich schlimmer und schien direkt bedrohlich. Weitere hohe Einläufe blieben erfolglos. Die Pat. schrie und wimmerte ununterbrochen, der Leib war nunmehr ganz trommelförmig aufgetrieben, Winde gingen nicht ab, das Gesicht sah verfallen aus, Koterbrechen hatte die Pat. nicht. Eine Durchleuchtung war wegen des Zustandes der Pat. unmöglich. Unsere Diagnose war: Ileus. Wir glauben auch nachträglich noch, daß der wechselnd fühlbare Tumor seiner Lage und derben Resistenz nach als Kottumor in der Ileocöcalgegend angesprochen werden mußte und daß es ähnlich war wie bei dem Fall *Fleiners*, der bei einer Dame aus Mexiko im Coecum einen Tumor feststellte, der nach systematischer Entleerung in der 6. Woche der Beobachtung in Gestalt eines apfelgroßen Kotklumpens entleert wurde. Im Tumor fand *Fleiner* Häute und Kerne getrockneter Trauben, die die Pat. kurz vor ihrer Abreise aus Mexiko gegessen hatte. Eine geringe Harnverhaltung im rechten Nierenbecken von 50 ccm, die wir bei nachheriger Cystoskopie fanden, stand nach unserer Ansicht zum beschriebenen Tumor in keiner Beziehung. Die Lage des Tumors war zu tief, seine Konsistenz zu derbteigig, um die Diagnose und die Ansprechung des Tumors als Hydronephrose zu rechtfertigen. Jedenfalls blieben auch nach Sterilwerden der Blase und Verschwinden der Blasenbeschwerden die Darmerscheinungen mit den starken Anschwellungen des Leibes in gleicher Weise vorhanden. Nach Atropingabe fühlten wir den Tumor in der Ileocöcalgegend nicht mehr. Da für uns die Diagnose „Ileus" außer allem Zweifel stand und auch der zugezogene Chirurg sie bestätigte, wurde Pat. auf Anraten dieses zur Operation in die chirurgische Klinik verlegt. Die Pat. wurde in die chirurgische Klinik gebracht. Als sie dort ankam und operiert werden sollte, war der Leib mit einem Male weich, weshalb zunächst von der Operation Abstand genommen wurde. Es dauerte nicht lange, so war der Trommelleib wieder vorhanden, es wurde operiert. Gefunden wurde: „*nichts*" außer geringfügigen Verwachsungen an der alten Narbe. Nach der Operation hatte die Kranke zunächst nur Schmerzen an der Wunde, der Leib blieb weich. Als diese Schmerzen aufhörten, ging die frühere Geschichte wieder los. Unter zunehmenden krampfartigen Schmerzen schwoll der Leib wieder dick an, die unbeeinflußbare Obstipation setzte ein wie vorher. 14 Tage nach der Verlegung in die chirurgische Klinik kam die Pat. wieder zu uns im Zustande, wie sie uns verlassen hatte. Die nunmehrige Röntgendurchleuchtung ließ am Dickdarm eine Mischform der Verstopfung, Atonie des Colon proximale und Spasmen im Endteile des Colon transversum und descendens erkennen. Die Psychoanalyse, der die Pat. auf das hartnäckigste widerstrebte, indem sie häufig log, förderte folgende auslösenden Ursachen zutage. Eine Schwester der Pat. hatte, nachdem ihr Bräutigam im Felde gefallen war, von diesem ein uneheliches Kind. Der Anblick dieser schwangeren Schwester hatte die Pat., so oft sie sie sah, zur Verzweiflung gebracht, da die Schande auf ihrer ganzen Familie mitlastete, wie sie annahm. Sie bewog die Schwester, aus ihrem Hause fort in eine Stellung zu gehen, das Kind derselben, das sie sehr liebte, behielt sie bei sich. Im Schmerz ob der Trennung von ihrem Kind, schikaniert von ihrer immer kranken Schwester nahm sich die Schwester unserer Pat. das Leben, indem sie sich unter einen fahrenden Zug warf. In heftigstem Kummer wegen dieses tragischen Endes machte sich nun unsere Pat. fürchterliche Selbstvorwürfe, die von zahllosen nervösen Beschwerden abgelöst wurden. Unter diesen war die schlimmste die zunehmende Obstipation. Schmerzen im Leib begleiteten die hartnäckige Stuhlverstopfung.

Von Gewissensbissen ob der Mitschuld am Tode ihrer Schwester gequält, schämte sich die Pat., mit dem Kinde ihrer Schwester spazierenzugehen, wenn sie es tat, wurde sie verschiedentlich wegen des Kindes gefragt, ob es ihr eigenes sei. Sie ärgerte sich ob dieser Zumutung und kam nach solchen Gängen ganz verstimmt nach Hause. Sie wurde appetitlos, litt noch mehr unter ihren Verdauungsbeschwerden und beobachtete nun auch Anschwellungen des Leibes. Als sie in solchem Verstopfungszustand einmal auf der Straße von einer Bekannten angehalten und gefragt wurde, ob sie schon wieder in Hoffnung sei, war sie durch diese Zumutung ganz erschüttert. Sie konnte nun überhaupt nicht mehr von zu Hause fortgehen und lag wochenlang zu Bette. Hinzugezogene Ärzte besserten die Beschwerden nur vorübergehend. In Hypnose sah die Pat. merkwürdigerweise immer wieder ihre Schwester nicht etwa bei deren tragischem Ende, sondern in hochschwangerem Zustande, außerdem gestand sie in Hypnose ihre häufigen Diebstähle, die wir ihr auch in der Klinik nachher bestätigen mußten. So oft sie fürchtete, gefaßt und bestraft zu werden, sprangen die beschriebenen Obstipationsbeschwerden schützend ein (krasses Beispiel von Flucht in die Krankheit). In der Psychoanalyse hatte die Pat. zunächst spontan jeden 4. Tag und dann jeden 3. Tag Stuhlgang, als sie zuletzt am 2. Tage Stuhl hatte, wurde sie nach Heilung von Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel ohne Beschwerden mit 20 Pfund Gewichtszunahme (in 8 Wochen) entlassen. Der Leib war in der letzten Zeit gleichmäßig weich geblieben.

*Fleiner* sagt: „Darmstrecken, deren Tonus einmal weggedehnt worden ist, bilden einen Locus minoris resistentiae, sie disponieren immer wieder zu Überdehnung, und aus diesem Verhalten entwickelt sich mit der Zeit die habituelle atonische Verstopfung. Die erste Ursache dieses Übels ist aber am häufigsten die Unterdrückung der Darmentleerung durch willkürliche Tonisierung des rectoanalen Verschlusses.“ Zeitweilig erinnerte der Zustand unserer obstipierten Pat. an die in der Literatur beschriebenen Fälle von Grossesse nerveuse. Ein Kollege erzählte mir kürzlich von einem jungen Mädchen, das sich im Anschluß an einen geschlechtlichen Verkehr einbildete, schwanger zu sein. Unter Sistieren der Menses über 8 Monate stellte sich entsprechende Anschwellung des Leibes ein, so daß die Pat. auch von anderen für hochschwanger gehalten wurde, bis sie von einem Gynäkologen über ihren Irrtum aufgeklärt wurde.

Frau K. A., die außer Kopfschmerzen, Herzklopfen, Schmerzen in der Herzgegend, an Schlaflosigkeit und anderen nervösen Beschwerden litt, kam in die Klinik wegen hartnäckiger Obstipation, die sich auf Medikamente nur vorübergehend besserte. Röntgenologisch fanden sich Spasmen im Querdickdarm. Unter psychoanalytisch-synthetischer Behandlung gingen alle Beschwerden und Erscheinungen in wenigen Wochen zurück. Die vorher spastischen Dickdarmpartien waren bei erneuter Durchleuchtung normal erweitert. Diese Frau schrieb mir bis vor kurzem beständig Karten, daß es ihr anhaltend gut gehe.

In geradezu begeisternder Weise redet *Fleiner* (*Krauss-Brugsch*) in seinem Kapitel über Verstopfung der Psychotherapie das Wort, und seiner Forschung verdanken wir ganz besondere Fortschritte auf diesem Gebiete. Er sagt: „Die animalen Eigenschaften der willkürlichen Bewegung und Sinnesempfindung besitzt der Verdauungstraktus nur an seinem Anfang und an seinem Ende .... Der übrige Magendarmkanal und der gesamte mit ihm in Verbindung stehende Drüsenapparat und

das Gefäßsystem steht unter der autonomen Herrschaft des vegetativen Nervensystems und vollführt die ihm zukommende Arbeit unabhängig von unserem Wissen und Wollen.“ Daß aber intensive Schwankungen der Psyche gewaltigen Einfluß auf das autonome Nervensystem haben, ist eine bekannte Tatsache. Mit der Regulierung dieser Schwankungen und Herstellung des möglichsten psychischen Gleichgewichtes werden wir also auf den Darmtraktus regulierend einwirken können. *Fleiner* betont dies an anderer Stelle (Kr. Br. B. VI, S. 188), nachdem er vorher davon gesprochen hat, daß zwischen den Pflanzenalkaloiden Pilocarpin und Atropin große Affinität zum parasympathischen Nervensystem, welches den kranialautonomen Nervus vagus und den sakralautonomen Nervus pelvicus umfaßt, besteht, indem Pilocarpin durch Vagusreiz und Pelvicushypertonie: Hyperkinese des Dickdarms; Atropin: Hypotonie — Hypokinese des Darmtraktus erzeugt, sagt er von den Hormonen: „Diese (animalen, physiologischen Gifte) sind Produkte der Drüsen mit innerer Sekretion, vitale Reizstoffe, welche insofern auch autonom sind, wie das Nervensystem, auf das sie wirken, als sie den mechanisch-energetischen Naturgesetzen nicht unterworfen sind. Sie werden in den Blutdrüsen gebildet durch Einflüsse, welche wir noch nicht genau definieren können, aber als psychische, psychogene bezeichnen, mobilisiert, durch das Blut ausgeschwemmt und durch dieses den autonomen Nerven, welche der Willkür nicht gehorchen, zugeführt.“ Damit weist *Fleiner* nicht nur auf den Einfluß der Psyche auf die Blutdrüsen, sondern indirekt auf das autonome Nervensystem hin.

Wenn wir nun bedenken, daß das Hauptladungshormon des Sympathicus das Adrenalin ist, das Hemmung der Magen- und Darmbewegungen und Verschluß der Sphincteren bewirkt, so werden uns auch Zusammenhänge zwischen allgemeiner Hypertonie und Vasoconstriction im somatischen Sinne klar. *Davison* hat eine Steigerung des Adrenalingehaltes im Blut bei Katzen nachgewiesen, welche längere Zeit durch Zusammensperren mit Hunden in „Angst und Wut“ versetzt waren. Sicher hat *Saenger* recht, wenn er beim Asthma bronchiale immer wieder darauf hinweist, daß die Angst, also ein intensiv unlustbetonter Gemütszustand, Brustbeklemmung und mit dieser den Bronchospasmus hervorruft und auf diese Weise ausschlaggebend bei der Auslösung von Asthmaanfällen in Betracht kommt. Wie es mit der Angst beim Asthma ist, so wirkt sie in ihrer akutesten Form, dem Schrecken, sowohl als auch in der chronischen Form dauernder Ängstlichkeit und seelischer Labilität auf andere spastische Organzustände ein, entweder über die endokrinen Drüsen oder direkt. Angst und andere intensive Gemütsbewegungen wirken eben, wie *Fleiner* sagt, wie Hormone und Gifte, deren Einführung in den Organismus man als „einen brutalen Eingriff in das Physiologische“ bezeichnen kann. Ähnlich wie die

beiden letzten Fälle schildert *Fleiner* in seiner an psychotherapeutischen Hinweisen so reichen Abhandlung über Verstopfung, die Heilung eines 34jährigen Dipl.-Ing., der, solange er sich erinnern konnte, an Verstopfung litt. Er hatte nie von selbst Stuhlgang und trank deshalb jeden Morgen einen kalten Aufguß von 8—10 Sennaschoten. Blieb dann doch einmal der Stuhl aus, so litt er an Zuständen der Angst und Beklommenheit mit starker Rötung des Kopfes und Schweißausbruch. Reisen jeder Art waren durch diese Zustände zur Qual geworden, so daß er nur wenig von zu Hause fortzugehen wagte, obwohl er als Leiter eines großen Unternehmens Tausende von Arbeitern unter sich hatte und seinem Werk in rastloser Tätigkeit mit größter Energie vorstand. Nach Maßgabe von 4 Röntgenplatten war das Verhalten des Dickdarms im Gebiete des Colon proximale vorwiegend atonisch, im Gebiete des Colon descendens und distale vorwiegend hypertonisch oder spastisch. Unter der psychischen Aufklärung *Fleiners* hatte dieser Patient sehr bald ohne jedes künstliche Mittel stets spontanen Stuhlgang und blieb von seiner Verstopfung geheilt. Die Angstzustände mit den anderen nervösen Begleitzuständen blieben noch bestehen, doch will es mir scheinen, daß durch eingehende Psychoanalyse, für die natürlich in der Praxis nicht immer Zeit bleiben wird, auch diesen beizukommen gewesen wäre.

Daß auch Blasenkrämpfe dieser gleichen Behandlung zugängig sind, konnte ich bei einigen Fällen sehen. Es lassen sich sowohl rein funktionelle Blasenspasmen wie solche, die bei Cystitiden auf psychogener Grundlage verstärkt sind, beeinflussen. Bei einer Patientin, die eine Colicystitis hatte, konnte ich durch Hypnose ununterbrochenen Schlaf für eine ganze Nacht erzielen, nachdem sie vorher allnächtlich alle $^1/_4$—$^1/_2$ Stunden wegen krampfartiger Schmerzen in der Blase aufstehen und Urin lassen mußte und deshalb zu keinem rechten Schlaf gekommen war. Psychoanalytische Behandlung erweiterte diesen vorübergehenden Erfolg erheblich. Diese Frau konnte Jahre hindurch zur bestimmten Stunde von 5—6 Uhr nachmittags nicht ausgehen, weil sie in dieser Zeit immer von ihren Blasenbeschwerden und gleichzeitigen unstillbaren Diarrhöen überrascht wurde. Später wurden diese Beschwerden so stark, daß sie auch auf Gängen und Reisen von ihnen befallen wurde, weshalb sie schon vorher immer Opiate nehmen mußte. Erst nach Wochen erhielt ich in der Psychoanalyse durch einen Traum der Patientin Aufschluß über die ursprüngliche Entstehung der nervösen Komponente dieser Erkrankung. Sie fuhr im Traum über eine Landstraße zu einer Tochter. Unterwegs kam an ihrem Wagen ein Leichenzug vorbei. Den Leichenzug führte der Pfarrer, der ihre Mutter beerdigt hatte. Als sie den Pfarrer sah, war es ihr auf einmal so, als müsse sie nach Hause zurück, weil es 5 Uhr sei. Sie wußte selbst nicht warum.

Ihre Mutter, die sie über alles geliebt hatte, war um 5 Uhr nachmittags bei einem Bruder der Patientin gestorben. Von diesem war sie am Morgen vor dem Tode von einer leichten Unpäßlichkeit der Mutter benachrichtigt worden, als sie gerade im Begriff war, zur Geburtstagsfeier ihrer Tochter abzureisen. Der Bruder riet ihr energisch zu, ruhig zu reisen, da es mit der Mutter gar nicht irgendwie bedenklich stehe. Sie fuhr zu ihrer Tochter und erhielt nun dort am selben Nachmittage die Nachricht, daß die Mutter um 5 Uhr gestorben sei. Sie erschrak furchtbar. Die Patientin war an sich außerordentlich empfindsam und sehr gut in ihrer ganzen Charakteranlage, und so blieben stille und immer wiederkehrende Selbstvorwürfe nicht aus, die endlich ihren Ausdruck in den oben erwähnten Krankheitssymptomen fanden.

Mit ähnlicher Auffassung werden wir nun auch die Heilung zahlreicher Fälle von Enuresis verstehen, über die uns einige Psychotherapeuten, insbesondere *Mohr-Coblenz*, berichten. *Casper* nimmt an, daß es sich bei der Enuresis um spasmenartige Kontraktionen des Detrusor handelt, die so stark werden, daß sie den Tonus des Sphincter ves. überwinden.

Auch bei Vaginismus und lang dauernden schmerzhaften Menstruationsblutungen, die gelegentlich wegen anderer Erkrankung zur Behandlung kamen, möchte ich gemeinschaftlich mit Gynäkologen, die in dieser Beziehung Versuche anstellten, die gleiche Heilmöglichkeit annehmen. Bei einer Patientin, C. H., konnte ich die Menstruationsblutung durch Hypnose nach 2 Tagen zum Stillstand bringen, die sonst immer 6—8 Tage dauerte. Die nächste Regel regulierte die Patientin nach psychoanalytisch-synthetischer Behandlung selbst. Sie hatte seither immer eine entsetzliche Angst vor der Periode gehabt und diese seit ihrem ersten Auftreten als etwas Unästhetisches und eine widerliche Last für die Frauen angesehen. Die Frau, die ich seiner Zeit in der Ther. d. G. erwähnte, kam im vorigen Jahr, nachdem sie nach der Behandlung immer nur 1—2 Tage menstruiert hatte, mit Hauthämorrhagien in die Sprechstunde. Im Blut und auch sonst konnte nichts Pathologisches nachgewiesen werden. Ob die Blutungen nunmehr vikariierend aufgetreten waren, möchte ich nicht behaupten. Eine andere Patientin hatte nach ihrer Uterusexstirpation alle 4 Wochen Darmblutungen. Außer allem Zweifel dürfte stehen, daß mehr akute Gemütsbewegungen, wie der Wechesl länger anhaltender Stimmungslagen, über die endokrinen Drüsen und ohne direkt erkennbare Einwirkungen dieser eine Variation im Gefäßtonus erzeugen können, sowohl in Einzelgebieten des Körpers wie im Gesamtgefäßtonus, so wie wir es am sinnfälligsten bei Scham und Schreck im Gesicht alltäglich beobachten können, an der Errötung oder plötzlichem Blaßwerden desselben. Damit wäre der psychogene Weg zur Hypertonie im allgemeinen und an Einzelorganen im besonderen angedeutet.

Bei einigen Patienten konnte ich, als ich mich mit ihnen über Ermüdbarkeit und ihre nicht nur körperliche, sondern auch psychische Entstehungsmöglichkeit unterhielt, nachdem ich einige assoziative, besonders bei ihnen Müdigkeit auslösende Empfindungen wußte, nicht nur Gähnen erzeugen, sondern auch direkt eine Blässe des Gesichts auftreten sehen. Der Übergang zur Hypnose bei solchen Patienten ist nachher nicht schwer.

Hypnose bewertet sich in der Therapie im allgemeinen nur bei verhältnismäßig einfach liegenden oder beginnenden Neurosen, dann differentialdiagnostisch zur Unterscheidung von psychisch bedingten und Organerkrankungen, da die Kranken im Schlafzustand sehr oft die Krankheit unterhaltenden Hemmungen aufgeben. Schließlich kann die Hypnose im Verlaufe jeder psychotherapeutischen Behandlung im geeigneten Augenblick unterstützend eingreifen. Damit will ich den großen Wert der Hypnose für experimentelle Versuche (*Heyer*, *Langheinrich*) in keiner Weise in Frage setzen und möchte diesen hier eher unterstreichen.

Manch erfreulichen Erfolg wird man schon mit einer Psychoanamnese, die neben unserer gewohnten Anamnese hauptsächlich psychische Komponenten als Entstehungs- und Förderungsmomente von Krankheitssymptomen aufdeckt, und mit deren therapeutischer Verwertung erzielen können. *Westphal* schildert eine Anzahl Fälle, bei denen er das eine Mal auf Grund einer Psychoanamnese, das andere Mal durch eine Art Symptomanalyse unter geschickter Einflechtung anderer psychotherapeutischer Maßnahmen schöne Ergebnisse erzielte. Dieses abgekürzte Verfahren glaubt er mit Recht empfehlen zu können, da nur zu oft dem Patienten wie dem Arzte genügende Zeit zu langer Behandlung mangelt. Wollen wir jedoch bei jahrelang bestehenden komplizierten Organneurosen einen zeitlich und somatisch hinreichenden Erfolg erzielen, so kommt meines Erachtens nur eine ausgiebige Psychoanalyse in Betracht. Nur diese wird uns ermöglichen, über so vieles, was in den psychophysischen Wechselbeziehungen noch unklar ist, zu erschließen und restlos aufzuklären.

Diese Arbeit soll nicht dazu angetan sein, die psychoanalytische Behandlung in ihrer vollen Auswertung wiederzugeben. Ich wäre zufrieden, wenn ich an Hand von Auszügen und kleineren Beispielen verwertbare Beobachtungen und brauchbare Winke zum Verständnis psychogener Organerkrankungen gegeben haben dürfte. Der Ungeübte wird am besten sehen lernen, wenn er immer wieder an Beispielen von Fällen auf die Entstehung solcher Erkrankungen hingewiesen wird. Ausgiebigen Aufschluß, den wir auch in der inneren Medizin zu weiteren Forschungen auf diesem Gebiete benötigen, geben uns die Werke von *Breuer*, *Freud*, *Frank*, *Jung*, *Forel* und *Steckel* und deren zahlreichen Schülern, die wir mit der nötigen Kritik aufbauend in unserer Disziplin verwenden müssen.

*Breuer* versuchte das psychoanalytische Verfahren zuerst an einem hysterischen Mädchen und publizierte es zusammen mit *Freud* in den „Studien über Hysterie“ im Jahre 1909 (Wien, Deuticke). *Freud* versetzte zunächst seine Kranken in Hypnose und rief in dieser die Situationen zurück, in denen die ursprünglichen Affekte aufgetreten waren, die zu alsbaldigen oder späteren Krankheitssymptomen führten. Auf diese Weise gelang es, im Unterbewußtsein verdrängtes Material über die Schwelle des Bewußtseins zu heben und klarer Verarbeitung zuzuführen, die Affekte abzureagieren und darauf aufpfropfende Krankheitserscheinungen zu beseitigen. Später zeigte sich nun, daß die Analyse seelischer Konflikte auch im Wachzustande auf verschiedenen Wegen möglich war. *Freud* wies auf die Wichtigkeit der Traumverwertung hin, und zeigte wie intensivste seelische Reize, die im Tagleben überwuchert sind, im leisen Schlafzustand, in dem die Träume zustande kommen, zur Verarbeitung gelangen. Der Analytiker kann aus dem unterbewußten und verdrängten Material der Träume Ideenassoziationen entnehmen, die im Seelenleben des Kranken auch im Denken und Handeln des Taglebens eine Rolle spielen und hier oft dirigierend tätig sind, die aber im Wachzustande nur unter unbewußten und bewußten Widerständen vom Kranken freigegeben werden. Dem Nichtpsychiater, ich gestehe, daß es mir zunächst genau so erging, will die Traumverwertung als indirekter Heilfaktor auf den ersten Blick nur gar zu unmedizinisch und unwissenschaftlich dünken, wobei wir uns in verständlicher Weise die absurden Traumdeutungen von Wahrsagern und Kartenschlägerinnen und deren auf den Träumen aufgebaute Zukunftsdeutungen vorstellen und uns durch sie beeinflussen lassen. Der Traum der oben erwähnten blasenkranken Patientin kann uns schon anders belehren, ich könnte noch eine ganze Anzahl hinzufügen, möchte aber nur noch über den Traum eines Asthmapatienten berichten. Derselbe brachte im Traum nach hartem Kampf einen Löwen um, der ihm auf der Straße begegnete. Als er ihn verendet liegen sah, und über seinen Sieg triumphierte, sah er, daß der tote Löwe den Kopf seines Vaters auf hatte. Von diesem Vater glaubte er sich über Tag beständig geplagt und unterdrückt und in seiner persönlichen Freiheit beschränkt. Am Ende dieses Traumes, als sich das Gesicht des Löwen in das des Vaters umwandelte, wurde der Patient im asthmatischen Zustande wach. Der ausgesprochene Haß gegen den Vater, der im Traum zum Ausdruck kam, war über Tag durch berechtigtes moralisches Empfinden verdrängt. Er kam auch über Tag zum Ausdruck, aber selten in Wort und Handeln des Kranken, sondern in der Krankheit selbst, in asthmatischen Anfällen, die auftraten, wenn der Vater ihm besonders zusetzte. Können wir einem solchen Patienten (hier im Anschluß an seinen Traum) klarmachen,

wie weit sein instinktives Streben (hier der Haß) geht und wie sehr in diesem Fall der Haß zu weit ging, so wird er im gegebenen Augenblick später das Streben seines Ichs besser erkennen, seine Affekte beherrschen und indirekt deren Folge das Asthma selbst vermeiden lernen.

In den Träumen sehen wir, wie hier oft instinktive Triebregungen und Wünsche in symbolischer Darstellung aus dem Unterbewußtsein hervorkommen. Sehr oft knüpfen die Träume an irgendwelche Tageserlebnisse an. Nach *Freud* bedeutet der Traum eine Entladungsmöglichkeit für sonst nicht entladungsfähige, weil als unmoralisch empfundene oder aus anderen Gründen nicht bewußtseinsfähige Regungen. Mit der Neurose sei der Traum insofern verwandt, als er eine Ersatzbildung darstelle, einen Versuch, ins Unterbewußtsein verdrängten und dort weiterbestehenden Wunschregungen eine gewisse Betätigungsmöglichkeit zu beschaffen.

Die Analyse führt man durch, indem man zunächst die Patienten ruhig erzählen läßt. Sehr oft kommen sie selbst auf die Dinge zu sprechen, die sie bewegen. Um störende Einflüsse der Umgebung auszuschließen, kann man die Kranken bequem auf einem Ruhebett, evtl. mit geschlossenen Augen, lagern lassen. Dann läßt man sie „ihre freien Einfälle“ entwickeln, fragt nach, wo besondere Konflikte sie intensiver zu beschäftigen scheinen. Bei einiger Übung kann man aus dem veränderten Mienenspiel, aus Gesten und Bewegungen, aus der verschiedenen Lebhaftigkeit der vorgebrachten Sätze usw. seine Schlüsse ziehen. Nicht dringend genug kann davor gewarnt werden, den Kranken im Anfang der Behandlung zu unvorsichtig anzugehen. Nur langsam werden die Patienten zum Arzt Vertrauen gewinnen und ihm Aufschluß darüber geben, was sie in der Seele tiefstem Inneren bedrückt. Dieses Vertrauens muß man absolut sicher sein, wenn man die Kranken nachher an Hand dessen, was man von ihnen erfahren hat, aus ihren Konflikten herausführen will, wenn man ihnen klarmacht, wie sie die Neurose auf Irrwege und auf diesen zu ihren Krankheitserscheinungen geführt hat, von denen sie sich selbst und ohne Hilfe nicht befreien können, wie das so oft irrtümlich angenommen wird. Die Kranken müssen die Gewißheit erlangen, daß der Arzt nicht in ihr Seelenleben eindringt aus Neugierde und aus Freude an Dingen, die man insgemein geheimzuhalten pflegt, nicht um den Kranken Vorwürfe zu machen, sondern um ihnen zu helfen und ihnen auf dem Wege aus ihrem Leiden ein gütiger Führer zu sein. Diesen Kranken anzuraten, mit Energie und Gewalt gegen ihr Leiden vorzugehen, erweist sich stets als falsch. Sie können nicht gegen etwas angehen, dessen Sitz, Grund und Ursache sie nicht kennen. Weil die Patienten die Entstehung des Leidens und dessen Werden nicht übersehen und beurteilen können, darum sind sie für ihren Zustand nie und nimmer

verantwortlich und tief bemitleidens- und bedauernswert; das möchte ich nochmals deshalb betonen, damit wir Ärzte in richtiger Einschätzung der Neurosen die oft schwere und viel Ärger und Hohn mit sich bringende Aufgabe der Behandlung leichter übernehmen.

Sehr wohl verwertbar zur Analyse scheint mir auch das *Jung*sche Assoziationsexperiment. Es besteht darin, daß man die Kranken auf besondere Reizworte antworten läßt und beobachtet, in welcher Zeit, mit welchen Worten und welchem Mienenspiel sie darauf reagieren.

In vielen Kranken sind die psychischen Widerstände, die zu überwinden sind, sehr große. Sie behaupten, daß sie das, was man ihnen klarmacht, nicht behalten können, sie wollen in gewissen Zeiten den Arzt nicht verstehen können, sie produzieren neue Symptome und reproduzieren die alten im verstärkten Maße. Sie tun dies dann besonders, wenn sie nach durchgeführter Behandlung den Arzt verlassen, sich von ihm lösen müssen, insofern, als sie nun die Direktion ihrer Psyche selbst übernehmen und deren krankhafte Einstellungen nach dem Gelernten selbsttätig korrigieren müssen. Die Einstellung auf den Arzt muß notwendigerweise den Kranken bis zum gewissen Grade am Ende der Behandlung genommen werden, und die Kranken müssen wieder lernen, ihr Lebensschicksal selbst in die Hand zu nehmen, nachdem sie das nötige Selbstbewußtsein hierzu vom Arzt mit auf den Weg bekommen haben.

Nach und während der Psychoanalyse wird man eine Synthese, besser möchte ich sagen, eine Korrektur und Richtigstellung falsch geleiteter Affekte einflechten. Überhaupt wird man nach Gutdünken alle anderen erprobten psychotherapeutischen Maßnahmen im gegebnenen Momente anwenden. Als eine besonders wichtige Methode sei hier auch die von *Dubois* und *Rosenbach* erwähnt. Schon früher wurde nicht allein von mir (Ther. d. Geg. Juni/Juliheft 1921) darauf hingewiesen, daß wir auf Grund mißlungener Verdrängung von Triebregungen verschiedener Art — Lebenstrieb, Selbst- und Arterhaltungs- oder Fortpflanzungstrieb, auf Grund des Machttriebes — sowie auf Grund einer Reihe weiterer lustbetonter Triebregungen erworbener und ererbter Natur nervöse Ausfallserscheinungen und als deren Folgen Organfunktionsstörungen beobachten. So weit wie *Freud* in der Bewertung des Sexualproblems geht, kann man nicht mitgehen. Doch alle anderen Regungen werden die Kulturmenschen freier offenbaren und damit, wenn notwendig, eher abreagieren als die Regungen, die in die Sexualsphäre gehören. Aus diesem Grunde kommt es a conto des Sexualtriebes eher zu eingeklemmten Affekten und auf diesen aufpfropfenden psychogenen Krankheitssymptomen.

Von der psychoanalytischen oder, besser gesagt, von der psychisch-analytisch-synthetischen Methode kann ich nach meiner Beobachtung das sagen, daß sie uns am besten in den Stand setzt, im Unterbewußtsein ver-

ankertes Material wieder ins Bewußtsein treten zu lassen. Dadurch können frühere Affekte zum Abreagieren gebracht, falsche Ideenassoziationen gelöst und so die Kranken befähigt werden, bewußt und mit klarer Überlegung das Triebhafte in sich zu überwinden und auf höhere Ziele umzustellen.

Wenn *Steckel* sagt, daß mit der systematischen Erforschung der psychophysischen Beziehungen Neuland betreten wird, in dessen Inneres noch keine Karte einen bequemeren Weg führt, so gilt dies besonders für uns Nichtpsychiater. Wir werden suchen müssen, und erst nach langer gemeinsamer Arbeit werden wir klarer sehen, wie weitgehend die menschliche Psyche den Körper und seine Funktionen beherrscht.

P. S. Nach Fertigstellung meiner Arbeit lese ich *G. R. Heyers* Ausführungen vom letzten Kongreß in Wien: „Psychische Einflüsse auf den Verdauungsablauf beim Menschen". Er machte bei 4 Patienten ganz ähnliche Beobachtungen.

## Literatur.

*Astruck*, Über psychische Beeinflussung der Herztätigkeit und Atmung in Hypnose. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 50. — *Dubois*, Die Psychoneurose und ihre psychische Behandlung. Bern 1905. — *Eppinger* und *Hess*, Die Vagotonie. Hirschwald, Berlin 1910, zit. nach Fleiner (Krauss-Brugsch). — *Fleiner*, Verdauungsstörungen und Psychoneurosen. Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 10. — *Fleiner*, Die Verstopfung. Krauss-Brugsch, Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. — *Forrel*, Der Hypnotismus oder die Suggestion und die Psychotherapie. Enke Stuttgart. — *Frank, L.*, Affektstörungen. Berlin 1913. — *Freud*, Vorlesungen über Einführung in die Psychoanalyse. Leipzig und Wien 1916. — *Goldscheider*, Über psychoreflektorische Krankheitssymptome. Dtsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 17. — *Heyer, G. R.*, Therapie der Gegenwart. August 1921. „Psychische Einflüsse auf die menschliche Magensekretion". — *Krauss*, Die Abhängigkeitsbeziehungen zwischen Seele und Körper in Fragen der inneren Medizin. Ergebn. d. inn. Med. **1**. 1908. — *Langheinrich*, Psychische Einflüsse auf die Sekretionstätigkeit des Magens und des Duodenums. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 44. — *Mohr, F.* (Coblenz), Die Bedeutung des Psychischen in der inneren Medizin. Med. Klinik 1909, Heft 31 u. 32. — *Mohr, F.* (Coblenz), Das Wesen und die therapeutische Bedeutung der Psychoanalyse. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung 1920, Heft 4. — *Mohr, F.* (Coblenz), Über die Behandlung der militärisch eingezogenen Blasenkranken. Med. Klinik 1918, Nr. 34. — *Rosenbach*, Nervöse Zustände und ihre psychische Behandlung. Berlin 1903. — *Steckel, Wilhelm*, Nervöse Angstzustände und ihre Behandlung. III. Auflage. Wien-Berlin 1921. — *Steckel, Wilhelm*, Impulshandlungen. Berlin-Wien 1922, Urban u. Schwarzenberg. — *Stemmer*, Über Psychodiagnostik und Psychotherapie in der Frauenheilkunde. Zentralbl. f. Gynäkol. 1922, Nr. 12. — *Strümpel*, Einige Bemerkungen über das Wesen und die Diagnose der sogenannten nervösen Dyspepsie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **73**. 1902. — *Weber, Ernst* (Berlin), Der Einfluß psychischer Vorgänge auf den Körper, insbesondere auf die Blutverteilung. Berlin 1910. — *Westphal, K.*, Über kausale Psychotherapie bei Organneurosen. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 15. — *Wundt, W.*, Grundzüge der physiologischen Psychologie. — *Moos*, „Über den Wert der Behandlung der Psyche bei inneren Erkrankungen, ihre Methoden und Erfolge". Therapie der Gegenwart 1921. — *Moos*, „Kausale Psychotherapie beim Asthma bronchiale". Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 25.

(Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Breslau. (Prof. *Bittorf*].)

# Über cholesterinhaltige Pleuraexsudate.

Von

**Dr. Karl Kraffczyk.**

*(Eingegangen am 29. September 1923.)*

Das Auftreten reichlichen Cholesterins in serösen Pleuraexsudaten ist ein recht seltenes Vorkommnis, so daß die Mitteilung einer einschlägigen Beobachtung gerechtfertigt erscheint.

Bei einem 29 Jahre alten Manne wurde am 17. Dezember 1919 in der Medizinischen Universitäts-Poliklinik, Breslau, bei einem rechtsseitigen Pleuraerguß eine Probepunktion vorgenommen. Die gewonnene seröse Flüssigkeit fiel durch ihren eigenartigen seidigen Glanz auf, der besonders beim Schütteln in unzähligen feinen Lichtchen aufblitzte und schillerte. Die Ursache für dieses Verhalten ergab die mikroskopische Untersuchung. Sie zeigte die Anwesenheit ungeheurer Mengen von Cholesterintafeln. Beim Stehenlassen setzte sich im Reagensglase bald ein Brei von Cholesterintafeln ab, der etwa $^1/_4$ der gesamten Menge ausmachte.

Die mikroskopische Untersuchung des Exsudates, das deutliche positive *Rivalta*sche Reaktion zeigte, ergab außer den Cholesterintafeln nur noch vereinzelte, aus kleinsten Fettröpfchen zusammengesetzte brombeerartige corpusculäre Elemente.

Bei einer 12 Tage vorher in der Poliklinik vorgenommenen genauen Untersuchung war noch kein Exsudat vorhanden gewesen. Es handelt sich demnach um einen *frischen* Pleuraerguß mit der beschriebenen Eigentümlichkeit, im Gegensatz zu der sonst in der Literatur verzeichneten Angabe, daß es stets *alte* Ergüsse seien, die diese Eigentümlichkeit böten.

*Die Cholesterinbestimmung des Exsudates ergab 4,8 pro Mille* (wobei es aber unsicher ist, ob das die Höchstzahl ist, da sehr schnell auch beim Mischen ein Absetzen der Cholesterintafeln erfolgte). Eine gleichzeitig vorgenommene Bestimmung *des Cholesteringehaltes des Blutes* ergab nur eine *leichte* (ca. 1,7$^0/_{00}$) *Erhöhung* gegenüber der Norm, doch ist mir die Zahl leider verloren gegangen. Eine 2. Bestimmung des *Cholesteringehaltes* des *Exsudates* nach 7 Wochen ergab *1,9 pro Mille* bei einem *Blutserum-Cholesteringehalt* von *1,4 pro Mille.*

Die Krankengeschichte des Falles, die mir Herr Prof. *Bittorf* zur Bearbeitung überließ[1]), besagt das Folgende:

Pat. stammt angeblich aus gesunder Familie, Alkoholmißbrauch liegt nicht vor. Früher war er gesund. April 1915 erkrankte er im Felde an einer Lungen- und Rippenfellentzündung und blieb bis in den Spätherbst in Behandlung. Während dieser Zeit traten bereits Kreuzschmerzen, besonders bei aufrechter Körperhaltung auf. Im Januar 1916 kam Pat. wieder ins Feld, wo er öfters wegen Hustens mit reichlichem Auswurf und Fieber in Revierbehandlung war. Im November 1917 wurde er durch Steckschuß in der linken Kniekehle verwundet und blieb bis Dezember 1917 im Lazarett. Seit dieser Verwundung verspürte er Schmerzen, zunächst im linken Unter- und Oberschenkel, die nach 3—4 Monaten aus dem Unterschenkel verschwanden, während sie im Oberschenkel zurückblieben. Seit Mai 1918 nahmen auch die Schmerzen im Kreuz wieder an Heftigkeit zu, so daß er sich noch einige Male in kurze Lazarettbehandlung begeben mußte. Nach seiner Entlassung vom Militär im Januar 1919 war er einige Wochen in seinem Berufe als Postillon tätig und verrichtete dann wieder nach vorübergehendem Kuraufenthalt in Reinerz bis Oktober seinen Dienst. Dann mußte er sich wegen heftiger Schmerzen im Kreuz und linken Oberschenkel wieder krank melden und in ärztliche Behandlung begeben.

In der medizinischen Poliklinik wurde er Anfang Dezember 1919 untersucht und geröntgt, und eine rechtsseitige Pleuraschwarte festgestellt. Ein Erguß war nicht vorhanden. Daneben bestand Verdacht auf eine Spondylitis tuberculosa lumbalis. Zur Einleitung einer Tuberkulinkur wurde ihm regelmäßige Temperaturmessung morgens und abends aufgetragen, und es ergab sich in der Zeit vom 5. XII. bis 16. XII. eine ganz regelmäßige Kurve, morgens 37°, abends 38°. Am 16. XII. stieg die Temperatur abends auf 38,8 und blieb auf gleicher Höhe am 17. XII. morgens. Am Vormittag dieses Tages erschien Pat. wieder in der Poliklinik, wo ein rechtsseitiger Pleuraerguß festgestellt wurde. Die Probepunktion ergab das eingangs geschilderte *cholesterinreiche Exsudat* (4,8 pro Mille Cholesterin). Es wurden im ganzen etwa 500 ccm in offener Punktion abgelassen, so daß also Luft bei der Inspiration in den Pleuraraum eindrang. Dann wurde Pat. zur stationären Behandlung in der Klinik aufgenommen.

Der weitere *Verlauf* gestaltete sich dort folgendermaßen:

Am 21. XII. 1919 wurden wieder 150 ccm Exsudat entleert, das aber nicht mehr schillernd war. Im Sediment fanden sich aber noch Cholesterintafeln, allerdings viel spärlicher als vor wenigen Tagen. Kulturell war das Exsudat steril, Die WaR. war negativ. Der körperliche Befund besagte folgendes:

Mittelgroßer, zierlich gebauter Mann, gute Muskulatur, Fettpolster schlecht entwickelt. Die Haut ist etwas *bräunlich* pigmentiert, Schleimhäute sind mäßig gut durchblutet, an der Innenseite der *Mundschleimhaut* befinden sich beiderseits am Mundwinkel einige *bräunliche Flecken.*

Der Brustkorb dehnt sich bei der Atmung gut aus, jedoch scheinen die unteren Rippen rechts bei der Einatmung etwas nachzuschleppen. Der Klopfschall ist über der linken Lunge normal und das Atmungsgeräusch vesikulär. Rechts ist in der Sternallinie von dem Ansatz der 5. Rippe, in der mittleren Axillarlinie von dem 7. Intercostalraum, hinten von der Höhe des 11. Brustwirbels nach abwärts eine starke Schallverkürzung vorhanden. Das Atmungsgeräusch über diesem Bezirk ist fast aufgehoben. In der Axillarlinie oberhalb des 7. Intercostalraums ist der Klopfschall deutlich tympanitisch. Beim Schütteln Succussio Hippocratis. Die

[1]) Inaug.-Diss., Breslau 1923.

ebenerwähnte horizontale Dämpfungsgrenze verschiebt sich beim Lagewechsel sofort. Am Herzen kein pathologischer Befund, Blutdruck 133 (R.R.). Urin o. B. Hgl. 55. L. 15,000, E. 4,200,000.

Blutbild: Polynucl. 60%. Eosinophil. 2%. Lymphoc. 34%. Mononucl. 1%. Übergangsform 3%.

Blutzucker: 0,094.

Reflexe sind lebhaft, aber kein Patellar- oder Achillessehnenclonus. Bauchdeckenreflexe und Cremasterreflex sind vorhanden.

Pat. kann sich nicht bücken oder nach der Seite neigen. Die Lendenwirbelsäule wird vollkommen steif gehalten, auf Beklopfen wird die Gegend des 4. und 5. Lendenwirbels als schmerzhaft angegeben. Kein Stauchungsschmerz. Im *Röntgenbilde* zeigt sich der 5. Lendenwirbel komprimiert.

Am 8. I. 1920 ergab die Probepunktion wieder ein *cholesterinreiches* Exsudat.

Am 5. II. 1920 wurde nochmals ein ganz kleines Exsudat punktiert, das noch Cholesterinkrystalle enthielt, quantitative *Cholesterinbestimmung* 1,9 pro Mille.

Am 9. II. 1920 war kein Exsudat mehr feststellbar, Pat. wurde zur Behandlung der Wirbelkaries in die *chirurgische* Klinik verlegt.

Kurz zusammengefaßt liegt also das Folgende vor:

Ein Patient, der vor 5 Jahren eine langdauernde Lungen- und Rippenfellentzündung durchgemacht hatte, die offenbar mit einer Schwartenbildung abheilte, litt seitdem öfters an Husten, Auswurf, Fieber, Schmerzen im Kreuz, in den letzten Jahren auch im Oberschenkel. Zeitweise trat Besserung, nie völlige Heilung ein. Als Ursachen für diese Beschwerden wurde eine tuberkulöse Spondylitis gefunden. Anfang Dezember 1919 entwickelte sich mäßiges Fieber, das am 16. XII. höher anstieg, am 17. XII. fand sich ein Pleuraerguß, der am 5. XII. noch nicht bestanden hatte. Dieses Exsudat war äußerst cholesterinreich (4,9‰), während gleichzeitig nur eine ganz leichte Hypercholesterinämie bestand. Das Exsudat bestand mehrere Wochen lang, nahm aber schnell an Cholesterinreichtum ab, und in einem 7 Wochen später punktierten Restexsudat von 20 ccm war nur noch 1,9 pro Mille Cholesterin nachweisbar, bei gleichzeitig normalem Serumcholesterin des Blutes (1,4 pro Mille).

Dieses cholesterinreiche Exsudat war also zweifellos ganz *akut* entstanden, allerdings auf dem Boden alter Pleuraveränderungen, sicher tuberkulöser Ätiologie. Bemerkenswert ist noch im mikroskopischen Befunde das Auftreten jener eigenartigen *corpusculären brombeerartigen* Gebilde, die mit kleinsten hellen Kügelchen — offenbar fettartiger Natur — gefüllt waren und an die tropfige Entmischung in Zellen denken ließen.

Soweit mir die deutsche Literatur bekannt geworden ist, ist das Vorkommen cholesterinhaltiger Pleuraergüsse selten beobachtet worden.

*Rosenbach* gibt an, daß im Exsudat sich Cholesterin, der Blutzusammensetzung analog, finden kann, jedoch nicht in allen Fällen.

Mehrfach finden sich Angaben, daß in alten eitrigen Exsudaten neben Fettropfen und Fettsäurekrystallen Cholesterintafeln vorhanden sein können (z. B. *Seiffert-Müller*).

Über eigentliche cholesterinreiche Exsudate finde ich nur einen Krankenbericht von *Ruphert*. Er berichtet in der Münchener Medizinischen Wochenschrift 1908, S. 510 über einen dem *Alkohol* ergebenen Landstreicher, der, nachdem er 12 Jahre früher an Pleuritis gelitten hatte, 1908 wieder an Pleuritis erkrankte, wobei das Exsudat 12,9 pro Mille Cholesterin und 3,6 pro Mille Fettsäure ergab. Der Cholesteringehalt des Blutes wurde nicht bestimmt.

*Umber* berichtet ferner in der Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 24 über einen Fall von cholesterinreichem Pleuraerguß, ohne nähere Angaben.

Schließlich erwähnt *Matthes* in seinem Lehrbuch der Differentialdiagnose innerer Krankheiten (1919, 1. Aufl., S. 245) seltene milchig getrübte, cholesterinhaltige, sehr lange bestehende, meist tuberkulöse Ergüsse. In einem kürzlich von ihm beobachteten Falle setzte sich beim Stehenlassen des Punktates ein dicker Brei von Cholesterinkrystallen am Boden ab.

In der neueren italienischen Literatur ist eine ausführliche, zusammenfassende Arbeit über die Cholesterinabart der Pleuritis exsudativa von *G. Izar* erschienen (Fol. medic. 1920, S. 25ff.). Er berichtet zunächst über einen von *Weems* beschriebenen Fall (*Weems*, B. F. Am. Journ. of med. Sc. *165*, 20, 1918) bei einem Schreiner (starken Biertrinker), der seit 13 Jahren an mehreren Anfällen von Pleuritis gelitten hatte. *Weems* fand Dämpfung über der ganzen linken Lunge mit Verdrängung des Herzens nach rechts. Die Punktion ergab graugelbe Flüssigkeit, sehr reich an Cholesterinkrystallen, quantitativ 13,6 pro Mille Cholesterin. Bei einer späteren Bestimmung (3. Punktion) war die Pleuraflüssigkeit nicht mehr so reich an Cholesterin. Gleichzeitig zeigte sich deutliche Hypercholesterinämie 2,5 pro Mille bzw. 3 pro Mille. Vielleicht gehört weiter ein Fall von *Churton* hierher. Seröses pleuritisches Exsudat abnorm reich an Cholesterinkrystallen bei einem 38jährigen Arbeiter, der mehrere Jahre an serösen Pleuraexsudaten gelitten hatte und nach zahlreichen Punktionen im Krankenhaus starb. Angaben über Cholesteringehalt fehlen.

*Izars* eigene sehr eingehende Beobachtung betrifft einen 39jährigen Mann, mäßigen Trinker. Pat. litt als Kind an Drüsenvereiterung, mit 16 Jahren an einem Luftröhrenkatarrh, dem sich eine Pleuritis anschloß. Dabei bestand Atemnot, schleimig eitriger Auswurf, manchmal mit Blutstreifen, anhaltendes Fieber. Dauer der Erkrankung 8—9 Monate. Seitdem bemerkte der Kranke eine geringere Ausdehnung der linken Brusthälfte.

Am 13. III. 1918 besteht ein hochgradiges linksseitiges Pleuraexsudat mit Verdrängung des Herzens nach rechts. In der linken Bauchhälfte fühlt man einen

Tumor, der sich nach oben unter dem Rippenbogen nicht abgrenzen läßt, unten bis in die Nabelhöhe reicht. Die Perkussion über dem Tumor ergibt leeren Schall. Bei einer späteren Entleerung von 2400 ccm Exsudat erwies sich dieser Tumor als die vom Exsudat verdrängte Milz und linke Niere.

20. III. 1918 Lähmung des linken Stimmbandes.

23. III. 1918 Punktion ergibt *graubraune*, fast schokoladenfarbige Flüssigkeit, reich an leuchtenden Krystallen, die sich rasch am Boden und an den Wänden des Probierglases ansetzen. Beim Stehenlassen setzt sich in der unteren Hälfte eine *schokoladenfarbige*, leuchtend glänzende Masse ab, die überstehende Flüssigkeit ist dunkelgelb, klar, spezifisches Gewicht 1023, alkalisch, 38 pro Mille Eiweiß. Mikroskopisch äußerst zahlreiche wohlerhaltene Erythrocyten, großenteils degenerierte Leukocyten, Zellenreste, sehr zahlreiche *Cholesterintafeln*, keine Neubildungselemente und keine Keime. In den nächsten $3^1/_2$ Monaten wird das Exsudat 11 mal entleert, Pat. verläßt dann erheblich gebessert das Krankenhaus. Nach 9 Monaten gleiche Symptome wie vor einem Jahre. Diesmal wird nach einer Entleerung von 2500 ccm Exsudat 1700 ccm Stickstoff nachgefüllt. In den folgenden 8 Monaten wird im ganzen 9 mal Stickstoff nachgefüllt bis zu einem Enddruck, der zwischen + 10 und + 40 schwankte. In der gleichen Zeit wurde nur noch 3 mal Exsudat entleert. Bemerkenswert ist der fieberfreie Verlauf. Die Ätiologie des Ergusses wird als ungeklärt bezeichnet, Lues und neoplastischer Ursprung werden mit Sicherheit ausgeschlossen, für Tuberkulose kann *Izar* keine positiven Angaben beibringen. Als Schluß dieses Falles lasse ich noch eine Tabelle über die gewonnenen Daten folgen:

| Datum der Entleerung | Entleerte Menge ccm | *Cholesteringehalt in pro Mille* im Exsudat | im Blut |
|---|---|---|---|
| 1918 23. III. | 2400 | sehr reichlich Cholesterin quantit. nicht bestimmt. | — |
| 24. III. | — | — | 2,48 |
| 25. III | — | 15,91 | — |
| 1. IV. | 1000 | — | — |
| 5. IV. | 800 | — | — |
| 19. IV. | 980 | 16,70 | — |
| 22. IV. | — | — | 1,89 |
| 24. IV. | 900 | — | — |
| 26. IV. | — | 10,10 | — |
| 28. V. | 1100 | — | — |
| 2. VI. | 200 | — | — |
| 23. VI. | 1400 | — | — |
| 26. VI. | 900 | — | — |
| 3. VII. | 1100 | — | — |
| 10. VII. | 300 | — | — |
| 1919 30. III. | 2500 | 13,75 | 2,22 |
| 14. V. | — | — | 1,75 |
| 15. V. | 250 | 6,71 | — |
| 16. VI. | 115 | 2,14 | 1,65 |
| 13. VII. | 50 | 1,75 | 1,60 |

Die Pleuraergüsse mit Cholesterinkrystallen werden von *Izar* streng in 2 Gruppen geteilt:

1. solche, bei denen sich Cholesterinkrystalle *ohne* oder mit *unerheblicher Vermehrung des Cholesteringehaltes* finden. Sie sind ziemlich häufig und lassen sich ätiologisch einteilen in

a) Empyeme, bei denen die Cholesterinkrystalle aus zerfallenen Leukocyten stammen,

b) die von den Franzosen sog. *pleuresies à paillettes*, bei denen es infolge zu geringer Lösungsfähigkeit zu krystallischer Ausscheidung des in normaler Menge vorhandenen Cholesterins komme.

2. Echte Cholesterinergüsse *mit abnorm hohem Cholesteringehalt.*

Die zu 1a erwähnten Fälle stehen ohne Zweifel in Parallele mit dem Vorkommen von Cholesterinkrystallen in alten Cysten und abgestorbenen Echinokokkussäcken sowie in sonstigen älteren eitrigen Exsudaten. Die zu 2 erwähnten Fälle dürften ohne weiteres in Parallele gebracht werden mit der abnorm reichen Cholesterinaufspeicherung in xanthomatösen Tumoren. Dagegen scheint es mir sehr zweifelhaft, ob zwischen den zu 1b und 2 erwähnten Fällen ein prinzipieller Unterschied besteht, wie es *Izar* annimmt, oder ob es sich nur um graduelle Unterschiede ein und derselben Affektion handelt. Ich kann jedenfalls keinen zwingenden Grund für die Annahme *Izars* finden. *Izar* stützt seine Annahme mit dem Hinweis darauf, daß die 3 ihm bekannten Fälle der Gruppe 2 mit Hypercholesterinämie einhergehen und kommt zu der Schlußfolgerung, daß diese hier das Primäre darstelle (im Gegensatz zu 1b). Unter Einwirkung einer noch unbekannten Noxe, vielleicht des Alkoholmißbrauches, käme es dann zu einer abnorm großen Cholesterinausscheidung in die Gewebe bzw. in die Pleuraflüssigkeit. Er denkt dabei an die Möglichkeit einer durch den Alkohol bedingten Veränderung der Pleura selbst in Form *sklerosierender* Prozesse. Die Hypercholesterinämie wiederum sei Folge des Ausfalls einer noch unbekannten Fermenttätigkeit. Das Fehlen dieser Fermenttätigkeit macht er dann auch verantwortlich für die Unmöglichkeit für den Organismus, das in Krystallform aufgespeicherte Cholesterin wieder zu resorbieren. Daneben soll in seinem Falle der Druck des Exsudates auf die Nierenkapsel die Hypercholesterinämie und mangelnde Aufsaugung des Exsudates fördern. Er glaubt diese Annahme durch die Ergebnisse experimenteller Untersuchungen *Grigauts* stützen zu können. Gegen diese Annahme *Izars* spricht die Tatsache, daß einerseits die Hypercholesterinämie, z. B. bei Nephritis, Diabetes, Gravidität, andererseits der Alkoholmißbrauch relativ häufig vorkommen, daß dagegen die Fälle von abnorm reichlichen Cholesterinkrystallen in Pleuraergüssen auch unter diesen Bedingungen außerordentlich selten sind. *Izar* ist ferner der Ansicht, daß die Cholesterinabart der Pleuritis eine gewisse bestimmte klinische Form darstelle, die nur bei *alten* Ergüssen mit *fieberfreiem* Verlauf vorkomme, bei denen sich Tuber-

kulose und Tumor ausschließen lasse. Für unseren Fall trifft dies sicher nicht zu. Es handelt sich vielmehr um einen *akut* mit *Fieber* auftretenden Erguß mit 4,8 pro Mille Cholesterin, allerdings bestanden von früher her hier auch alte pleuritische Veränderungen. Außerdem handelt es sich in unserem Falle ebenfalls — abweichend von den 3 angeführten — um Tuberkulose, deren Bedeutung ja auch *Matthes* betont. Auch ist Alkoholmißbrauch bei uns auszuschließen.

In unserem Falle bestand außerdem nur anfänglich eine *geringe Hypercholesterinämie.* Wenn er das auch mit den anderen 3 Fällen gemeinsam hat, möchte ich mich doch nicht der Ansicht *Izars* anschließen, darin unbedingt das Primäre bei der Erkrankung zu suchen. In unserem Falle ist die Hypercholesterinämie gegenüber dem Cholesteringehalt des Exsudates recht gering und nur im Anfang nachweisbar, während später trotz noch — wenn auch weniger — erhöhten Cholesteringehaltes der Pleuraflüssigkeit der Blutcholesterinwert normal ist. Diese Tatsache spricht meines Erachtens wohl mehr für die Annahme, die anfänglich vorhandene Hypercholesterinämie nur als Folge vermehrter Resorption von Cholesterin aus der Pleura zu betrachten.

Daß eine primäre lokale, celluläre Hypercholesterinbildung vorkommen kann, geht aus den neueren Erfahrungen über Xanthomatosis und Cholesterinämie hervor. Ich verweise dafür auf die Arbeit von *Rosenthal* und *Braunisch* (Zeitschr. f. klin. Med. *92*), die sich auf 2 von *Arzt* und *Siemens* beschriebene Fälle von ausgedehnter im Fortschreiten begriffener Xanthomatosis *ohne* Hypercholesterinämie stützen. Ist dagegen eine Hypercholesterinämie vorhanden, so dürfte sie vielleicht durch die gleiche Noxe bedingt sein, die die lokale Cholesterinvermehrung in den Geweben bzw. der Pleuraflüssigkeit verursacht, wobei eine verminderte Ausscheidungsfähigkeit der Leber für Cholesterin wahrscheinlich ist.

Zahlreiche Untersuchungen von *Aschoff*, *Bacmeister* und *Havers* u. a. zeigten, daß bei Hypercholesterinämie eine Ausscheidungsinsuffizienz der Leber für das Cholesterin besteht. Während nämlich cholesterinreiche Nahrung neben Steigerung des Cholesteringehaltes im Blute zu vermehrter Cholesterinausscheidung in der Galle führt, also unter normalen Verhältnissen der Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blute vermehrte Cholesterinausscheidung in der Galle parallel geht, ist bei pathologischer Cholesterinämie eine Verminderung der Cholesterinausscheidung daselbst nachweisbar. Es liegt also eine krankhafte Dichtung des Leberfilters für Cholesterin vor. Dieser Leberfunktionsstörung könnte die gleiche Ursache zugrunde liegen, die zu viel selteneren Ansammlungen des Cholesterins an anderen Stellen des Körpers führt. Daß aber der Hypercholesterinämie nur die Bedeutung einer, wenn auch bei weitem der häufigsten Parallelerscheinung

zu der Speicherung bzw. Ausscheidung des Cholesterins in Krystallform in andere Gewebe zukommt, dafür sprechen eben die beiden von *Arzt* und *Siemens* beobachteten Fälle von Xanthomatosis *ohne* gleichzeitige Hypercholesterinämie.

Bei der Ablagerung (Speicherung) von Cholesterin in die Gewebszellen selbst spielen vielfach entzündliche oder toxische Momente eine Rolle, und die Xanthomzellen selbst sind entweder als Bindegewebszellen oder Lymphendothelien (*Aschoff*) zu betrachten. Meist wird ja die Haut befallen, doch sind xanthomatöse Tumoren auch anderwärts beobachtet worden (*Dietrich*). Kehren wir nun zu den Fällen von Cholesterinpleuritis zurück, so sehen wir hier auch einmal Fälle, die *mit* ausgesprochener Hypercholesterinämie einhergehen. Für diese können wir annehmen, daß die Cholesterinausscheidung in der Leber geschädigt ist, zumal es sich fast ausschließlich um Alkoholiker handelt. Diese gleiche Noxe hat auch zu einer Veränderung der entzündlich geschädigten Pleuraendothelien (bzw. deren Lymphspaltenendothelien) geführt, die zu einer Cholesterinspeicherung in denselben Veranlassung gibt (eine Neubildung ist nach unseren Kenntnissen abzulehnen). Durch Zerfall der Zellen gelangt das Cholesterin in das Exsudat. Diese Fälle entsprächen der Xanthomatosis mit Hypercholesterinämie.

In unserem Falle möchte ich dagegen annehmen, daß es den selteneren Fällen von Xanthom ohne Hypercholesterinämie entspricht. Hier wäre die lipoide Degeneration der entzündlich veränderten Pleurazellen das Primäre, die ganz geringfügige anfängliche Hypercholesterinämie durch Resorption aus der Pleurahöhle, das Sekundäre. Da eine Leberschädigung hier, besonders durch Alkohol, nicht nachweisbar war, war schnelle Ausscheidung des Blutcholesterins möglich, so daß sich später normale Blutwerte fanden. Das Fehlen der Noxe des Alkoholismus hat vielleicht in unserem Falle den, im Gegensatz zu den meisten anderen Beobachtungen stehenden, schnellen und günstigen Verlauf bedingt. Daß eine celluläre Komponente in dem Krankheitsbild mitspielt, scheint auch aus dem oben geschilderten Befund eigentümlicher, zelliger, brombeerartiger Gebilde zu sprechen, die mit Lipoidkugeln gefüllt waren und die an die Xanthomzellen erinnerten.

Bei dem neuerdings häufig betonten Zusammenhang zwischen Lipoidnephrose und Lues müßte auch auf diesen Zusammenhang geachtet werden. In unserem Falle war kein Anhaltspunkt dafür vorhanden.

Wegen der engen Beziehungen der Hypercholesterinämie und Xanthomatosis mit Stoffwechselstörungen (Gravidität, Diabetes, Nephritis usw.) ist dabei auch an endokrine Störungen besonders im Nebennierensystem (*Rosenthal* und *Braunisch*) gedacht worden. In

unserem Falle würden die bräunliche Verfärbung der Haut und die bräunlichen Flecken der Mundschleimhaut evtl. für eine tuberkulöse Erkrankung der Nebenniere sprechen und in dem angeführten Sinne zu beachten sein. Bei Tuberkulose liegt ja überhaupt die Annahme einer Beeinflussung der Nebenniere im Sinne einer Unterfunktion nahe. Andererseits aber ist zu bedenken, daß in den Fällen auch eine sekundäre Verarmung der Nebenniere an Cholesterin eintreten kann, wodurch dann sehr wohl eine geringe Nebennierenfunktionsstörung entstehen könnte, auf die gelegentlich hingewiesen wurde. Ich möchte aber dieser Nebennierenstörung keine ursächliche Bedeutung für die Entstehung der Cholesterinpleuritis beimessen. *Das Wichtigste für das Zustandekommen dieser eigentümlichen Abart ist eine aus bisher unbekannter Ursache* (vielleicht Alkoholismus usw.) *auftretende spezifisch lipoid-degenerative Veränderung des Pleuraendothels.*

---

(Aus der inneren Abteilung des Krankenhauses der jüdischen Gemeinde zu Berlin [Direktor: Geheimrat Prof. Dr. *H. Strauß*].)

# Die Blutharnsäure als Indikator für die Prüfung der Nierenfunktion.

Von

Dr. med. **Ernst Mendel,**
ehem. Assistenzarzt.

*(Eingegangen am 1. Oktober 1923.)*

Beziehungen der Blutharnsäure zur Tätigkeit der Nieren waren schon seit langem im Zusammenhang mit dem *Gichtproblem* Gegenstand von Untersuchungen (*Garrod*, *Levison*, *Luff*, *v. Jacksch*[1]), *Magnus-Levy*[3]), *H. Strauß*[4]) u. a.). Unabhängig vom ,,Gichtproblem" wurde aber auch im Zusammenhang mit Arbeiten über den *Reststickstoffgehalt* des Blutes der Harnsäuregehalt des Blutes in Beziehung zu Nierenkrankheiten studiert. So hat *H. Strauß*[4]) schon vor mehr als 20 Jahren in seinem Buche, welches der Reststickstoffrage gewidmet war, über solche Untersuchungen berichtet. Da diese bisher nur wenig beachtet worden sind, so führe ich die Ergebnisse von *Strauß* hier kurz an. Es waren Feststellungen an serösen Flüssigkeiten, deren Reststickstoffwerte auf das Blutserum ceteris paribus indessen ohne größere Fehler übertragbar sind (*Strauß*, *M. Rosenberg*, *Uhlmann*[15]) u. a.), weil es sich bei den betreffenden Untersuchungen nicht um Lumbalflüssigkeiten gehandelt hat, für welche die Dinge etwas anders liegen.

## *A. Herzkrankheiten:*

1. Fall: 25 mg% Rest-N — 1,05 mg% $\overline{U}$ im Blut = 4,2 % $\overline{U}$-RN.
2. Fall: 25 mg% Rest-N — 2,73 mg% $\overline{U}$ im Blut = 10,92% $\overline{U}$-RN.
3. Fall: 35 mg% Rest-N — 4,05 mg% $\overline{U}$ im Blut = 11,57% $\overline{U}$-RN.
4. Fall: 65 mg% Rest-N — 8,04 mg% $\overline{U}$ im Blut = 12,38% $\overline{U}$-RN.

## *B. Nierenkrankheiten:*

### *I. Chronisch-glomeruläre Nephropathien.*

| | | Untersuchungs-material | Rest-N mg % | $\overline{U}$-Wert mg % | $\overline{U}$-RN % | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5a. | | Hautödem | 76 | 7,74 | 10,18 | |
| b. | nach einigen Wochen | Hautödem | 73 | 7,08 | 9,7 | |
| c. | nach einigen Tagen | Hautödem | 120 | 10,05 | 8,37 | |

*I. Chronisch-glomeruläre Nephropathien (Fortsetzung).*

| | | Untersuchungs-material | Rest-N mg % | Ū-Wert mg % | Ū-RN % | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 6. | | Hautödem | 111 | 9,0 | 8,1 | |
| 7a. | | Hautödem | 121 | 8,76 | 7,24 | |
| b. | nach einigen Tagen | Hautödem | 131 | 8,70 | 6,64 | |
| 8. | | Hautödem | 68 | 8,07 | 11,86 | |

*II. Chronisch-tubuläre Nephropathien-Nephrosen.*

| | | Untersuchungs-material | Rest-N mg % | Ū-Wert mg % | Ū-RN % | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 9a. | | Ascites | 23 | 1,01 | 4,39 | |
| b. | nach einigen Wochen | Asictes | 25 | 1,01 | 4,04 | |
| c. | nach einigen Monaten | Ascites | 21 | 2,04 | 9,71 | |
| 10. | | Ascites | 21 | 2,03 | 9,66 | |
| 11. | | Hautödem | 22 | 2,06 | 9,36 | Amyloid |
| 12. | | Ascites | 24 | 2,07 | 8,62 | |
| 13a. | | Hautödem | 40 | 4,08 | 10,2 | |
| b. | nach einigen Tagen | Hautödem | 35 | 2,01 | 5,74 | |
| c. | nach einigen Tagen | Hautödem | 43 | 3,03 | 7,04 | |
| 14. | | Ascites | 56 | 6,06 | 10,82 | Urämie |

*III. Mischformen.*

| | | Untersuchungs-material | Rest-N mg % | Ū-Wert mg % | Ū-RN % | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 15. | | Ascites | 65 | 4,08 | 6,27 | |
| 16a. | | Hautödem | 32 | 5,03 | 15,71 | |
| b. | nach einigen Tagen | Hautödem | 25 | 6,0 | 24,0 | |
| 17a. | | Hautödem | 65 | 4,09 | 6,29 | |
| b. | nach einigen Wochen | Hautödem | 56 | 3,01 | 5,37 | |
| c. | nach einigen Wochen | Hautödem | 62 | 4,04 | 6,51 | |
| d. | nach einigen Tagen | Ascites | 42 | 5,09 | 12,11 | |
| 18a. | | Hautödem | 33 | 5,06 | 15,33 | |
| b. | nach einigen Wochen | Ascites | 40 | 3,0 | 7,5 | |
| 19. | | Ascites | 32 | 4,05 | 12,65 | |

Vor einer Reihe von Jahren hat dann *Strauß*[11]) die *diagnostische* und *prognostische* Verwendbarkeit der Bluthamsäure für die Nieren-

funktionsprüfung speziell erörtert und sich über diese Frage dahin geäußert, daß der U-Gehalt des Blutserums zwar bei nephrogenen Retentionen ansteigt und infolgedessen „bis zu einem gewissen Grade" als Indikator für die Retentionen benutzt werden kann. *Strauß* fährt aber fort: „Leider ist dies nur bis zu einem gewissen Grade der Fall, da eine gichtische Diathese an sich schon den Harnsäuregehalt des Blutes steigern kann. Außerdem sind auf dem vorliegenden Gebiete auch alimentäre Momente zu berücksichtigen." An derselben Stelle erwähnt er auch zur Vereinfachung der Methodik die Anwendung des Mikroverfahrens von *Brugsch* und *Kristeller*[10]) zur Ū-Bestimmung für den vorliegenden Zweck, betont aber, was bei der Benutzung so kleiner Blutmengen nicht wundernehmen dürfte, daß diese Methode an Exaktheit hinter den komplizierteren Harnsäurebestimmungsmethoden zurücksteht. In neuerer Zeit hat sich nun *E. Krauß*[20]) mit der gleichen Frage beschäftigt und ist zu dem Ergebnis gelangt, daß bei renalen Affektionen einem normalen Ū-Wert in der Regel ein normaler Rest-N entspricht, daß ferner bei Glomerulonephritiden und malignen Nierensklerosen ein Anstieg der Blutharnsäure stattfindet, während bei Nephrosen mit gutem Konzentrationsvermögen normale Ū-Werte gefunden wurden. Benigne Sklerosen zeigten ein wechselndes Ergebnis. Auch *Czoniczer*[22]) konnte nie erhöhten Rest-N ohne Blutharnsäurevermehrung feststellen. In einigen Fällen erwies sich dabei die Untersuchung der Harnsäure wertvoller als diejenige des Reststickstoffs. Hohe Ū-Werte erschienen prognostisch schlecht.

Bei dieser Lage der Dinge wurde von uns die Frage wieder aufgenommen und an einer Reihe von Fällen hierhergehörige Untersuchungen angestellt.

Die Harnsäure wurde dabei nach der Methode von *Folin* und *Wu* im Vollblut, der Rest-N nach *Kjeldahl* bestimmt. Die Blutentnahmen erfolgten nüchtern nach mehrtägiger purinfreier Kost. Bei letal geendeten Fällen sind zur Ausschaltung prämortaler Veränderungen nur solche Befunde berücksichtigt, welche mindestens einen Tag ante exitum erhoben wurden.

Als *Normalwert* wurde, in Übereinstimmung mit anderweitigen Untersuchungsergebnissen, 1 bis 3—3,3 mg% Blut-Ū gefunden. Ganz vereinzelt konnten aber auch Werte unter 1 mg% festgestellt werden. Als Fehlerquelle muß vor allem die Adsorption größerer Harnsäuremengen bei der Enteiweißung durch Wolframsäure in Betracht gezogen werden, Mengen, die unserer Berechnung entgehen, worauf bereits *Harpuder* und *Mond*[18]), *Pucher*[19]), *Pincussen*[23]) u. a. aufmerksam gemacht haben. Da aber alle Untersuchungen in derselben Weise vorgenommen wurden, so besitzen sie doch wohl Gültigkeit genug, um zu Vergleichen herangezogen zu werden.

Es ergaben sich bei *Herzkranken und Arteriosklerotikern* folgende Befunde:

| | Diagnose | Blutdruck R-R | Rest-N mg% | Ū im Blute mg% | Ū-RN % | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. | Vitium cordis | 150/90 | 43 | 1,95 | 4,53 | kompensiert |
| 2. | Vitium cordis | 125/65 | 28 | 1,45 | 5,17 | kompensiert |
| 3. | Aortitis luetica | 150/90 | 36 | 1,5 | 4,16 | kompensiert |
| 4. | Arteriosklerose, Coronarsklerose, Myodegeneratio cordis | 210/130 | 45,6 | 2,58 | 5,65 | zeitweise Dyspnoë, Stenokardien, keine Stauungserscheinungen |
| 5. | Arteriosklerose | 170/95 | 38 | 2,15 | 5,65 | ohne sonstigen pathologischen Befund |
| 6. | Myodegeneratio cordis | 150/95 | 33,6 | 3,0 | 8,63 | Cyanose, Dyspnoë, keine Stauungserscheinungen |
| 7. | Myodegeneratio cordis, Coronarsklerose | 130/80 | 36 | 2,0 | 5,55 | dauernde Dyspnoë, Angina pectoris, keine Stauungserscheinungen |
| 8. | Myodegeneratio cordis | 125/90 | 36 | 1,45 | 4,02 | Herzinsuffizienz, ohne Stauungen |
| 9. | Arteriosklerose, Myodegeneratio cordis | 165/115 | 45 | 1,99 | 4,22 | Herzinsuffizienz, ohne Stauungen |
| 10. | Arteriosklerose, Mitralinsuffizienz | 165/55 | 34 | 1,0 | 2,94 | Herzinsuffizienz, ohne Stauungen |
| 11. | Mitralinsuffizienz | 140/85 | 18 | 3,9 | 21,6 | Herzinsuffizienz, Ascites, Ödeme, Organschwellungen |
| 12. | Arteriosklerose, Myodegeneratio cordis, Hochdruckstauung | 220/80 | 48 | 4,87 | 10,14 | Herzinsuffizienz, Ascites, Ödeme, Organschwellungen |
| 13. | Kombiniertes Vitium cordis | 100/80 | 31 | 3,8 | 12,25 | Herzinsuffizienz, Ascites, Ödeme, Organschwellungen |
| 14. | Coronarsklerose, Mitralinsuffizienz | 120/80 | 35 | 4,0 | 11,42 | Herzinsuffizienz, Ascites, Ödeme, Organschwellungen |
| 15. | Angiosklerotische Schrumpfniere | 210/130 | 50 | 1,9 | 3,8 | fast normale Urinausscheidung |
| 16. | Angiosklerotische Schrumpfniere | 205/110 | 51,6 | 4,5 | 8,72 | mittelmäßige Urinkonzentration |

Bei *Nierenkranken* ergaben sich folgende Befunde:

| | Diagnose | Blutdruck R-R | Rest-N mg% | $\overline{U}$ im Blute mg% | $\overline{U}$-RN % | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 17. | Akute Glomerulonephritis | 145/90 | 65 | 4,2 | 6,46 | schlechte Wasserausscheidung |
| 18. | Chronische Glomerulonephritis | 180/110 | 45 | 4,5 | 10,0 | gute Verdünnung, schlechte Konzentration |
| 19. | Chronische Glomerulonephritis (akuter Schub) | 115/75 | 65 | 4,2 | 6,46 | schlechte Verdünnung, schlechte Konzentration |
| 20. | Sek. Schrumpfniere | 235/135 | 65,5 | 2,75 | 4,19 | schlechte Verdünnung, genügendeKonzentration |
| 21. | Sek. Schrumpfniere (einige Tage ante exitum) | 230/145 | 104 | 14,6 | 14,0 | schlechte Verdünnung, schlechte Konzentration |
| 22. | Sek. Schrumpfniere | 170/80 | 61,8 | 5,0 | 8,09 | schlechte Verdünnung, schlechte Konzentration |
| 23. | Sek. Schrumpfniere | 152/80 | 95 | 6,8 | 7,16 | schlechte Verdünnung, schlechte Konzentration |
| 24. | Sek. Schrumpfniere | 220/125 | 70 | 4,2 | 6,0 | schlechte Verdünnung, schlechte Konzentration |
| 25a. | Sek. Schrumpfniere | 180/110 | 50 | 4,9 | 9,8 | gute Verdünnung, schlechte Konzentration |
| b. | Sek. Schrumpfniere (einige Wochen später, 2 Wochen ante exitum) | 205/135 | 135 | 9,5 | 7,11 | schlechte Verdünnung, schlechte Konzentration, Urämie |
| 26. | Nephrose | 140/90 | 42 | 1,57 | 3,73 | mäßig gute Verdünnung, gute Konzentration |
| 27. | Nephrose | 125/75 | 39 | 1,6 | 4,1 | schlechte Verdünnung, gute Konzentration |
| 28a. | Nephrose | 140/90 | 57 | 3,7 | 6,49 | schlechte Verdünnung, mäßig gute Konzentration |
| b. | | 200/110 | 78 | 4,5 | 5,77 | schlechte Verdünnung, schlechte Konzentration, Niereneklampsie |
| 29. | Mischform | 145/90 | 45 | 3,7 | 8,22 | schlechte Verdünnung, gute Konzentration |
| 30. | Mischform | 175/125 | 75 | 4,5 | 6,0 | schlechte Verdünnung, schlechte Konzentration |
| 31. | Mischform | 150/75 | 68 | 5,0 | 7,35 | schlechte Verdünnung, schlechte Konzentration |
| 32. | Nierentuberkulose (einige Tage ante exitum) | 125/85 | 310 | 9,5 | 3,06 | schlechte Ausscheidung (eine Niere bereits exstirpiert) |

Es ergab sich also, daß bei *herz- und gefäßkranken* Patienten die Erhöhung der Blutharnsäure abhängig war von dem Zustande der Nieren. Eine leichtere Herzdekompensation oder Arteriosklerose genügte nicht zu einer stärkeren Vermehrung der Harnsäure im Blute. Nur bei funktionsuntüchtigen Nieren, geschädigt auf arteriosklerotischer Grundlage oder durch kardiale Stauungen, insbesondere bei ausgeprägten Kreislaufstörungen mit Ascites und Ödemen, fanden wir einen Anstieg der $\bar{U}$ im Blute. Da ein verstärkter Abbau von Kernsubstanzen, wie es *Krauß*[20]) annimmt, kaum die Veranlassung für die erhöhte Harnsäure in diesen Fällen sein dürfte, so ist die Ursache wohl in *renalen* Vorgängen zu vermuten. Bezüglich der Frage, inwieweit die Werte für den Reststickstoff und die Blutharnsäure gleichlaufen, geht aus unserer prozentualen Berechnung hervor, daß ein direkter Parallelismus nicht besteht.

Bei den *Nierenaffektionen* fanden wir sowohl bei hypertonischen wie anhypertonischen entzündlichen *Erkrankungen des vaskulären Apparates* der akuten wie chronischen Formen sowie bei *malignen Nephrosklerosen*, je nach dem Grade der Ausscheidungsstörung, insbesondere bei schlechter Konzentration, eine Hyperurikämie. Die Harnsäurevermehrung gab uns jedoch keinen Anhaltspunkt für den Rest-N-Wert. Ein Parallelismus konnte auch hier nicht festgestellt werden. Normale $\bar{U}$-Werte bei gleichzeitiger Retention größerer Stickstoffmengen wurden nicht beobachtet. Unsere Ergebnisse stimmen also im wesentlichen mit den Befunden von *Krauß*[20]) und *Czoniczer*[22]) überein.

*Gutartige Sklerosen* zeigten ein unregelmäßiges Verhalten in bezug auf ihren Blutharnsäurespiegel. Patienten mit *entzündlichen Schrumpfnieren* wiesen eine stärkere Hyperurikämie auf, obgleich, wie oben angeführt, auch in einem Falle mit zweifellos sekundärer Nierenschrumpfung ein normaler $\bar{U}$-Befund beobachtet wurde. Der Harnsäurespiegel der an einer sekundären Nephrosklerose leidenden Kranken verhält sich im allgemeinen wie bei den glomerulären Nephritiden. Wir fanden in diesen Fällen vermehrten Blut-U-Wert bei gleichzeitiger Rest-N-Erhöhung. Die Höhe der Blutharnsäure sagte, wie aus unserer prozentualen Tabelle hervorgeht, jedoch nichts Sicheres über den zu erwartenden Reststickstoffgehalt. Die Patienten mit einem mehr als 9 mg% betragenden Blut-$\bar{U}$-Gehalt kamen bald ad exitum. Derartig hohe Werte dürften daher im allgemeinen als ein *prognostisch ungünstiges* Zeichen anzusehen sein.

Bei *Nephrosen* war ein Zusammenhang zwischen Reststickstoffgehalt des Blutes und Blutharnsäure nicht zu finden. Eine Hyperurikämie war bei reinen Formen mit günstigem Funktionsergebnis nicht festzustellen. Bei Ausscheidungsstörungen trat ein Anstieg der Blutharnsäure auf, was auch *Krauß*[20]) und *Czoniczer*[22]) sahen. In

einem Fall von Niereneklampsie auf Grund syphilitischer Nephrose stieg der U-Wert im komatösen Stadium nur um ein geringes bei einem Rest-N-Befund von 78 mg%.

*Mischformen* zeigten eine unterschiedliche Höhe der Blutharnsäure je nach der mehr oder weniger starken Beteiligung des Vaskularapparates. Eine direkte Abhängigkeit vom retinierten Stickstoff konnte auch hier nicht beobachtet werden.

Die vorliegenden Untersuchungen beweisen, daß bei Hyperurikämie von einer notwendigen gichtischen Veranlagung bei gleichzeitig normalem Verhalten des Reststickstoffes, wie *Folin* und *Denis*[9]) annahmen, nicht gesprochen werden kann, was bereits *Krauß*[20]) in Abrede gestellt hat.

*Zusammengefaßt* ergibt sich, daß einem normalen Reststickstoffgehalt bei Herz- und Nierenkrankheiten kein normaler U-Wert des Blutes entsprechen muß und umgekehrt, und daß mit dem Anstieg des einen keine Erhöhung des anderen Wertes stattzufinden braucht. Es hat sich ferner gezeigt, daß bei Ausschluß von Gicht oder nucleogen vermehrter Harnsäure, wie z. B. bei Leukämie, Polycythämie, Vergiftungen, Tumoren, Pneumonie, eine Erhöhung der Blutharnsäure als nephrogen zu deuten ist, und daß weiterhin ein normaler Blut-Ū-Befund abhängig ist von der Unversehrtheit des *vaskulären Nierenapparates*. Eine Hyperurikämie weist bei Nierenkranken auf eine Störung des Vaskularsystems hin, wobei ein Wert von mehr als etwa 9 mg% meist prognostisch ungünstig zu deuten ist.

## Literatur.

[1]) *v. Jaksch*, Dtsch. med. Wochenschr. 1890. — [2]) *Klemperer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1895. — [3]) *Magnus-Levy*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 152. 1898. — [4]) *Strauß, H.*, Die chronischen Nierenentzündungen in ihrer Einwirkung auf die Blutflüssigkeiten. 1902. — [5]) *Minkowski*, Die Gicht. 1903. — [6]) *v. Noorden*, Handb. d. Pathol. des Stoffwechsels. 1906/07. — [7]) *Brugsch* u. *Schittenhelm*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **4**. 1907. — [8]) *Umber*, Lehrb. d. Ernährung und der Stoffwechselkrankheiten. 1909. — [9]) *Folin* und *Denis*, The Journ. of Biolog. Chem. **14**. 1913. — [10]) *Brugsch* und *Kristeller*, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 15. — [11]) *Strauß, H.*, Harnkrankheiten. Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung. 1915. — [12]) *v. Monakow*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1917 u. 1920. — [13]) *Kraus* und *Brugsch*, Spez. Pathol. u. Therapie **1**. 1919. — [14]) *Czoniczer*, Münch. med. Wochenschrift 1920, S. 1121. — [15]) *Uhlmann*, Die semiotische Bedeutung des Reststickstoffs für die Beurteilung der Nierenerkrankungen und der Urämie. Würzb. Abhandlg. aus dem Gesamtgebiet der prakt. Medizin. 1920. — [16]) *Thannhauser* und *Czoniczer*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1921. — [17]) *Mandel* und *Steudel*, Minimetrische Methoden der Blutuntersuchung. 1921. — [18]) *Harpuder* und *Mond*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **27**. 1922. — [19]) *Pucher*, Journ. of biol. Chem. 1922. — [20]) *Krauß*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **138**. 1922. — [21]) *Steinitz*, Therapie der Gegenw. **10**. 1922. — [22]) *Czoniczer*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **140**. 1922. — [23]) *Pincussen*, Naturforscherversammlung in Leipzig 1923.

# Über die Bedeutung einiger durch ultraviolettes Licht erzeugter histologischer Veränderungen für die Therapie innerer Krankheiten.

Von
**Margarete Levy**, Berlin.

Mit 2 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 10. Oktober 1923.)*

Planmäßige Therapie mit kurzwelligen Strahlen geht auf die Arbeiten *Finsens* und seiner Schüler aus seinem Institut zurück. Aber das Anwendungsgebiet des ultravioletten Lichtes ist lange Zeit die Haut allein geblieben, wegen des angeblich geringen Penetrationsvermögens der kurzwelligen Strahlen. Reine Empirie führte beinahe gleichzeitig *Bernhard* in Samaden und *Rollier* in Leysin dazu, das Licht in seiner Gesamtheit therapeutischen Zwecken, speziell der Behandlung der chirurgischen Tuberkulose, dienstbar zu machen. Ob bei den glänzenden Erfolgen dieser Therapie gewisse Teile des Spektrums wirksam sind, oder das Licht in seiner Gesamtheit im Verein mit den anderen im Hochgebirge wirksamen Faktoren — niedriger Luftdruck, Bakterienfreiheit der Luft usw. — ist noch nicht sicher geklärt, ebenso ob es direkt auch auf tief gelegene Herde oder auf dem Umweg über das Blut, durch Vermittlung des Pigments seine Wirkung am Krankheitsherd ausübt. Für letztere Anschauung ist besonders *Rollier* eingetreten, der das Pigment als Transformator, der imstande ist, Licht von kurzer Wellenlänge in solches längerer mit größerer Penetrationskraft umzuwandeln, betrachtet. Mit dieser Auffassung decken sich nicht die Versuchsresultate, die *Gassul* und ich etwa gleichzeitig an pigmentfreien Tieren, die der Bildung von Pigment gar nicht fähig sind, erhoben haben. Wir konnten feststellen, daß, abgesehen von starker Hyperämie einzelner Organe, einerseits eine Zerstörung von Zellen, speziell der Milzpulpa, andererseits Bildung von Bindegewebsmassen und Anhäufung von Rundzellen unter dem Einfluß langdauernder Bestrahlung mit der Quarzlampe erzielt wird. Bei kurzdauernder Belichtung tritt nur Hyperämie in die Erscheinung.

Bei direkter Bestrahlung der temporär ektopierten Milz von Kaninchen fand *Asada* ziemlich regelmäßig in der 3. Stunde Vermehrung der Erythrocyten im Ohrvenenblut um 0,5—2 Millionen, ähnlich eine Vermehrung der Leukocyten, die nach 24 Stunden wieder zur Norm

zurückkehren. Er zieht daraus den Schluß, daß die geschilderten Veränderungen Strahlenwirkung sind, die auch ohne Mitwirkung der Haut zustande kommen.

Auch klinische Erfahrungen zeigen, daß die Heilwirkung des Lichtes, sowohl des kurzwelligen als auch des Lichtes in seiner Gesamtheit, in keinem gesetzmäßigen Verhältnis steht zu der Intensität der Pigmentierung. Es genügt der Hinweis auf die Aktivierung tuberkulöser Lungenprozesse nach einmaliger Bestrahlung sowohl mit Sonne als auch allein mit ultraviolettem Licht (*Bacmeister*, *Liebe* u. a.). Man legt deshalb neuerdings bei der Therapie weniger Wert auf die Erzeugung von Pigment als auf die Erzeugung eines Erythems als einer heilend wirkenden Entzündung im Sinne *Biers*.

Wenn *Eckstein* jüngst die Schlüsse, die *Gassul* und ich aus unseren Versuchsresultaten gezogen haben, als allen physikalischen Erfahrungen widersprechend bezeichnet, so ist dazu zu bemerken, daß *Eckstein* unter ganz anderen Versuchsbedingungen gearbeitet hat, die einen direkten Vergleich der Versuchsresultate kaum zulassen. Zu der Annahme einer direkten Wirkung glaube ich mich aber auf Grund des Fehlens von Wärmewirkung bei dem von mir gewählten Abstand zwischen Lichtquelle und Bestrahlungsobjekt berechtigt.

*Kestner* hat nun gemeint, daß auch andere Faktoren wie das Licht allein, nämlich die Einatmung von Nitroxylverbindungen und Ozon für die Schädlichkeiten bei längerer Bestrahlung verantwortlich zu machen seien. Diese Anschauung ist nicht unwidersprochen geblieben. *Klemperer* und *Rabinowitsch* konnten in sehr exakter, schöner Versuchsanordnung zeigen, daß der Ionisierung und Ozonisierung durch die ultravioletten Strahlen ein keineswegs entscheidender Anteil bei der Abtötung von Bakterien speziell der Tuberkelbacillen, und der Heilung der Tuberkulose zukommt.

Aus der Feststellung *Ecksteins*, daß nach der Bestrahlung mit Höhensonne eine rasche Mobilisierung von Farbstoffdepots erfolgt, darf man, glaube ich, noch nicht den Schluß ziehen, daß die Wirkung kurzwelliger Strahlen allein durch funktionell-biologische Umstimmungen im Sinne der *Weichhard*schen Protoplasmaaktivierung zu erklären ist.

Wieweit überhaupt das Licht als solches an der Gesamtheit biologischer und chemischer Vorgänge beteiligt ist, ist eine Frage für sich. Wenn von manchen Autoren das Licht z. B. für das Zustandekommen des Wachstums für überflüssig gehalten wird, so heißt das noch nicht, daß es für den Ablauf der Lebensvorgänge überhaupt entbehrlich ist, wie zahlreiche Versuche zeigen.

Auf die Tatsache, daß sich Tier und Pflanze in diesem Punkte verschieden verhalten, soll hier nicht eingegangen werden.

Unter dem Einfluß von ultraviolettem Licht erzeugte histologische Organveränderungen stellen ja immer nur Endeffekte dar, ohne über das Geschehen, das zu denselben führt, sei es chemischer, sei es biologischer Art, Aufschluß zu geben. Wir kennen z. B. sehr genau aus den Arbeiten von *de la Camp*, *Küpferle* und *Bacmeister* die bindegewebsfördernde Wirkung der Röntgenstrahlen; ohne doch über das Zustandekommen derselben unterrichtet zu sein.

Wir müssen uns also, um die bis jetzt mit dieser Therapie erzielten Ergebnisse zu verwerten, zunächst noch auf den Boden der reinen Empirie stellen. Das bis jetzt am gründlichsten erforschte Gebiet der Haut besonders durch *Finsen*, und die am besten ausgebaute Therapie der dermatologischen Erkrankungen mit Ultraviolettlicht soll aber an dieser Stelle keine Berücksichtigung finden.

Aus den interessanten Resultaten, die auf Grund experimenteller Untersuchungen bei der Bestrahlung mit kurzwelligem Licht auf Fermente, Toxine, Antitoxine, Bakterien, auf die chemische Zusammensetzung des Blutserums usw. erzielt sind, haben sich bisher noch keine brauchbaren Richtlinien für die Therapie ergeben.

Von den biologischen Wirkungen sind speziell die auf das Wachstum für die Therapie fruchtbar geworden. Ausgangspunkt dafür war die Feststellung *O. Bernhards*, daß granulierende Wunden im Sonnenlichte schneller heilen und die Epithelisierung schneller fortschreitet als unter bedeckenden Verbänden. Dasselbe Resultat läßt sich auch mit ultravioletten Strahlen allein erzielen. Im *Finsen*-Institut in Kopenhagen wurde die Beobachtung gemacht, daß die die Apparate bedienenden, mit entblößten Armen arbeitenden Pflegerinnen auf ihren Vorderarmen stärkeren Haarwuchs aufwiesen. *Bernhard* wies gleichfalls stärkeres Wachstum der Haare im Sonnenlicht nach. Eine Reihe von Forschern (*Jonny*, *Béclard*, *Poly*, *Kammerer* u. a.) fanden beschleunigtes Wachstum durch violettes Licht, andere (*Eckstein*, *Levy*) Wachstumshemmung. Dieser Widerspruch erklärt sich vielleicht durch die Verschiedenheit der Dosierung im Sinne des *Arndt-Schulz*schen Gesetzes. Allgemein bestätigt sind jedenfalls die schönen Untersuchungen von *Huldschinsky*, der durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht Heilung von Rachitis mit im Röntgenbild sichtbarer vollständig normaler Ossificationszone erzielen konnte. Wie weit hier Differenzen in der Bestrahlung normalen und pathologisch veränderten Gewebes eine Rolle spielen, ist eine Frage für sich. Jedenfalls besitzen wir schon heute ein wenn auch nur eng begrenztes Anwendungsgebiet des Ultraviolettlichtes bei den rachitischen Veränderungen des Skeletts. Ob umgekehrt auch bei gesteigertem Wachstum durch Bestrahlung mit kurzwelligem Licht eine Wachstumshemmung möglich ist, müssen erst weitere Versuche lehren, da ja beim normalen wachsenden Tier

eine durch Bestrahlung erzeugte Wachstumshemmung noch nicht den Schluß zuläßt, daß auch unter pathologisch gesteigertem Wachstumsreiz stehende Zellen resp. Zellkomplexe in gleicher Weise reagieren.

Die schon eingangs erwähnte Wirkung des Ultraviolettlichtes auf granulierende Wunden und die Förderung der Epithelisierung hat gleichfalls bereits ein großes Anwendungsgebiet gefunden.

Viel weniger erforscht als die Einwirkung kurzwelliger Strahlen auf die Haut ist ihre Bedeutung für die Beeinflussung der inneren Organe. Es soll hier nicht nochmals die Frage der direkten Tiefenwirkung erörtert werden, sondern nur das erwähnt werden, was bisher auf Grund experimenteller Untersuchungen festgestellt worden ist. Dieselben sind nicht gerade sehr zahlreich.

In einer Reihe von Versuchen an weißen Mäusen und Ratten beobachtete ich nach langdauernden Bestrahlungen mit der sog. „künstlichen Höhensonne" an den inneren Organen gesetzmäßig ganz bestimmte Veränderungen. Zunächst an den Lungen. Dieselben waren fleckweise hyperämisch, zum Teil so stark, daß ausgedehnte Blutaustritte in die Alveolen erfolgten. Die Stärke der Veränderungen ist um so intensiver, je länger die Bestrahlungen. Ich habe schon in meiner damaligen Arbeit darauf hingewiesen, daß man, wenn auch direkte Vergleiche zwischen den kleinen pigmentlosen Tieren, deren Körper im ganzen der Bestrahlung ausgesetzt wird, und dem Menschen mit seinem dickeren Integument und dem starken Subcutangewebe, sowie der Fähigkeit, Pigment zu bilden, nicht zu ziehen seien, derartige Befunde doch zur Vorsicht mahnen. Inzwischen ist von *Bacmeister, de la Camp, Liebe* u. a. immer wieder betont worden, daß sowohl bei Bestrahlung mit natürlichem Licht als auch mit künstlichen Lichtquellen bei an Lungentuberkulose erkrankten Menschen nicht nur eine Verschlechterung sowie Aktivierung latenter Herde, sondern auch besonders Hämoptysen auftreten können. Durch diese Erfahrungen, welche zeigen, daß mehr noch als das normale Lungengewebe das bei der Tuberkulose dasselbe durchsetzende Granulationsgewebe beeinflußt wird, wird also jedenfalls das Indikationsgebiet der Bestrahlungen bei Erkrankungen der Thoraxorgane stark eingeschränkt.

An den Abdominalorganen von kleinen pigmentlosen Laboratoriumstieren fanden *Gassul* und ich fast gleichzeitig nach Bestrahlungen mit der künstlichen Höhensonne ausgedehnte Hyperämie, in ihrer Intensität wechselnd nach der Dauer der Bestrahlung.

Bei sehr lange fortgesetzter Bestrahlung fand ich in der Leber von Mäusen und Ratten neben der intensiven Hyperämie und perivasculären Rundzellenanhäufung ausgedehnte Nekrosen. Es frug sich nun: ist die Wirkung des kurzwelligen Lichtes dieselbe auf pathologisch verändertes Lebergewebe wie auf normales? Bei Versuchen, die dazu

angestellt waren, die Einwirkung von ultravioletten Strahlen auf ein künstlich geschädigtes Knochenmark zu untersuchen, ergab sich nun folgendes: In Anlehnung an die Versuchsanordnung von *Selling* wurden Mäuse mit Benzol gespritzt ($^1/_2$ ccm Benzol-Oleumolivar. aa jeden 2. Tag). Die nach Dosen von 1 ccm pro Kilogramm Körpergewicht beim Kaninchen von *Selling* beschriebene hochgradige Leukopenie ließ sich bei der Maus in vielen Fällen nicht erzielen und die Tiere kamen schon, bevor sich noch eine wesentliche Verringerung der weißen Blutkörperchen im Blut geltend machte, zum Exitus. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Leber fanden sich ausgedehnteste Nekrosen. Blieb ich unterhalb der tödlichen Dosis (ca. 1—3 Injektionen) und fing dann an zu bestrahlen und tötete die Versuchstiere nach verschieden langer Bestrahlung, so zeigten sich auch hier dieselben Nekrosen. Es gelang also nicht nur nicht, in dem einmal hochgradig geschädigten Leberparenchym durch die Bestrahlung Regenerationsvorgänge anzuregen, sondern die Tiere gingen auch eher als nichtbestrahlte Kontrolltiere zugrunde.

Man kann also aus diesen Resultaten vielleicht den Schluß ziehen, daß auch beim Menschen mit geschädigtem Leberparenchym die Bestrahlung mit kurzwelligem Licht unterlassen werden muß.

Die Milz meiner Versuchstiere zeigte nach kurzen, mehrminutigen Bestrahlungen starke Hyperämie der Pulpa, nach länger dauernden bis über 2 Stunden ausgedehnten, die Entwicklung eines dicken, kreisförmig um die Follikel angeordneten kernarmen Bindegewebes, mehr oder minder ausgedehnte Megakaryocytenanhäufung und reichliche bräunliche Pigmentmassen, die sich in späteren Versuchen als eisenhaltig erwiesen. In der Rattenmilz war die Zerstörung der Erythrocyten teilweise so stark, daß die Pulpa ein wabiges Aussehen gewann.

Diese Befunde legten die Vermutung nahe, daß auch das Blut und Knochenmark in irgendeiner Weise durch die Bestrahlung beeinflußt werden könne.

Was das Blut anlangt, so sind die Angaben der Autoren darüber, ob dasselbe unter dem Einfluß von Bestrahlung mit ultraviolettem Licht sich verändere, durchaus verschieden. Es würde zu weit führen, hier auf die einzelnen Arbeiten von *Bering*, *Berner*, *Waltscheff*, *Riedel*, *Königsfeld*, *v. Rhoden* u. a. einzugehen. In eigenen ausgedehnten Untersuchungen konnte ich jedenfalls keine gesetzmäßige Beeinflussung des Hb-Gehaltes und der morphologischen Bestandteile des Blutes feststellen, speziell die Leukocytenzahlen wechselten sprunghaft.

Prinzipiell anders wie das normale Blut konnte sich aber immerhin noch das pathologisch veränderte Blut verhalten. Darüber existieren wohl einige sich auch widersprechende Mitteilungen, aber nur ganz vereinzelte experimentelle Untersuchungen. So konnte z. B. *Kestner*

feststellen, daß durch Aderlaß oder Pyronin anämisierte Hunde ihr Blut unter Bestrahlung mit Kohlenbogenlampe rascher regenerierten.

*Hobert* zeigte, daß kleine empfindliche Versuchstiere im Dunkeln eine Abnahme der Erythrocyten und des Hämoglobins erleiden, daß bei akut anämisierten Tieren die Regeneration verzögert und insuffizient bleibt, und daß durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht die Regeneration beschleunigt wird. Diese zeigt sich in einem reichlicheren Auftreten von kernhaltigen roten Blutkörperchen im strömenden Blut.

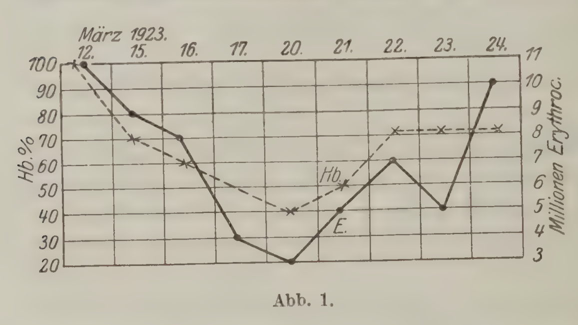



Abb. 1.

Um die Beeinflussung pathologisch veränderten Blutes durch kurzwellige Strahlen zu zeigen, spritzte ich weiße Mäuse mit einer wässerigen Phenylhydrazinlösung, je 1 mg, und wiederholte die Dosis täglich, bis sich deutlich eine schwere Schädigung des Blutes, kenntlich an der schokoladenartigen Verfärbung, morphologisch an dem Auftreten von schweren Degenerationsformen der roten Blutkörperchen, hämoglobinämischen Innenkörpern usw. zeigte. (Die ausführliche Mitteilung soll an anderer Stelle erfolgen.) Ist die Schädigung nicht sofort resp. nach mehreren Tagen nach Aussetzung der Injektionen letal, so setzen schon nach einer resp. wenigen Bestrahlungen mit kleinen Dosen, die ich Reizdosen nennen möchte — Dosen von einigen Minuten —, sehr augenfällige Regenerationserscheinungen ein und das Blut gewinnt nach einigen Tagen seine normale Beschaffenheit. Hb und Erythrocyten kehren zur Norm zurück, die roten Blutkörperchen werden gleichmäßig groß, kernlos, frei von *Jolly*- und hämoglobinämischen Innenkörpern, die extreme Polychromasie wird geringer oder hört sogar ganz auf, in anderen Fällen bleibt sie noch längere Zeit bestehen (wie auch häufiger bei den gesunden Mäusen und Ratten, die mit als Versuchstiere dienten).

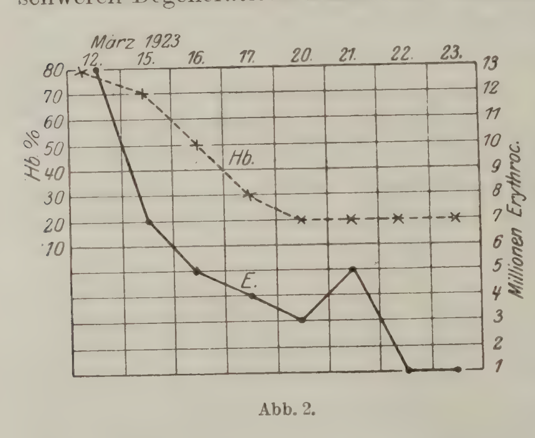



Abb. 2.

Zweierlei mag dazu beitragen, das Blut wieder zur normalen Beschaffenheit zurückzuführen. Einmal eine gesteigerte regenerative Tätigkeit der Blutbildungsstätten, zweitens eine erhöhte Fähigkeit des Blutes, die pathologischen Elemente wieder aus dem Kreislauf zu entfernen.

Es gelingt aber nicht nur, durch die Bestrahlung mit Ultraviolettlicht die Regeneration der pathologisch veränderten Erythrocyten anzuregen, sondern auch die Leukocyten in bestimmtem Sinne zu beeinflussen. Schädigt man eine Ratte oder Maus durch Bestrahlung mit Röntgenstrahlen oder Injektion von Thorium X so stark, daß die Tiere leukopenisch oder fast aleukocytär werden, so gelingt es zuweilen mit Hilfe von Blaulichtbestrahlungen von wenig minutlicher Dauer innerhalb weniger Tage die Zahl der Leukocyten bis zur Norm oder sogar darüber hinaus zu steigern; vorausgesetzt, daß die Schädigung überhaupt eine Reparation noch zuläßt.

Mit dieser Feststellung ist aber wohl indirekt der Beweis gegeben, daß auch die Blutbildungsstätten der Beeinflussung durch ultraviolettes Licht zugängig sind. Aus den Arbeiten von *Hirschfeld* und *Meidner*, *Pappenheim* und *Plesch*, *Silva Mello*, *Heineke* u. a. sind wir ja zur Genüge darüber unterrichtet, daß die Leukopenie, die unter dem Einfluß der Röntgenbestrahlung oder der $\gamma$-Strahlen des Radiums und Thorium X entsteht, nicht, wie ursprünglich die ersten Radiotherapeuten annahmen, auf negativ chemotaktischer Wirkung beruht, sondern eine Schädigung der blutbildenden Organe selbst, besonders der Leukopoese darstellt, und daß mithin das Wiederauftreten resp. die Wiedervermehrung der Leukocyten im strömenden Blut ein Zeichen der Steigerung der gesunkenen Leukopoese bedeutet. Mitunter sieht man auch bei Tieren, deren Mark durch Röntgenstrahlen oder Thorium X geschädigt ist, nach wenigen kurzdauernden Bestrahlungen mit Ultraviolettlicht bei der mikroskopischen Untersuchung inmitten des ganz aus Erythrocyten bestehenden Markes Inseln von weißen Blutzellen auftreten, während das Mark des Kontrolltieres noch rein erythrocytär ist. Dieser Befund ist allerdings insofern mit Vorsicht zu verwerten, als die individuelle Toleranz des Marks gegen Röntgen- und $\gamma$-Strahlen auch bei gleicher Dosierung recht verschieden sein kann.

Immerhin glaube ich, daß man aus diesen Feststellungen ein Indikationsgebiet für die Therapie der Erkrankungen des hämatopoetischen Systems mit Ultraviolettlicht ableiten kann, und zwar so, daß alle diejenigen Krankheiten in Frage kommen, bei denen man eine Hebung der Erythropoese resp. eine Fortschaffung pathologischer Erythrocytenelemente aus dem Blute erzielen will, also schwere Anämien, z. B. Blutgiftanämien, natürlich mit Ausnahme derjenigen, die durch eine ätiologische Therapie beseitigt werden können, wie z. B. die Botriocephalusanämie. Dagegen wären diejenigen Blutkrankheiten

auszuschließen, die mit gesteigerter Leuko- oder Erythropoese einhergehen. Daß diese aus experimentellen Untersuchungen gewonnenen Erkenntnisse nicht rein hypothetischer Natur sind, lehren ungünstige klinische Erfahrungen, die mit Ultraviolettlicht-Bestrahlungen von Leukämikern gemacht sind.

Ob die Bestrahlung bei der Polycythämie von irgendeinem Nutzen ist, muß schon deshalb recht zweifelhaft sein, weil, wenn auch durch Zerstörung der Erythrocyten in der Milz ein Symptom der Krankheit, der Milztumor, beseitigt oder verringert werden könnte, doch die gesteigerte Erythropoese nicht eingedämmt werden kann. Der Milztumor des Morbus Banti, der mit einer Bindegewebsvermehrung und Verdickung der Arteriolenwände einhergeht, wäre gleichfalls von dieser Therapie auszuschließen.

Nach Bestrahlung mit Ultraviolettlicht fanden *Gassul* und ich in der Niere der Versuchstiere eine je nach der Dauer der Bestrahlung mehr oder minder ausgeprägte Hyperämie, im ganzen aber nur geringe histologische Veränderungen, so daß aus diesen wohl zunächst keine Rückschlüsse auf die Therapie gezogen werden können, es sei denn, daß Krankheitszustände, die mit Hyperämie der Niere verbunden sind, der Bestrahlung nicht unterworfen werden dürfen.

Ein Einfluß auf die Geschlechtsorgane unter der Ultraviolettlichtbestrahlung war nicht zu konstatieren.

*Zusammenfassung*: Durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht am Versuchstier erzeugte histologische Veränderungen an den inneren Organen, sowohl normalen als auch experimentell geschädigten (Leber, Milz, Knochenmark), geben bestimmte Hinweise für die Therapie in der inneren Medizin. Obwohl die am Versuchstier gewonnenen Ergebnisse nicht einfach auf den Menschen übertragen werden können, so geben doch klinische Erfahrungen eine weitgehende Übereinstimmung mit dem Experiment, so daß das Resultat experimenteller Untersuchungen wertvolle Hinweise für die Therapie gibt.

## Literatur.

[1]) *Finsen*, Mitt. aus Finsens Med. Lys. Institut 1903. — [2]) *Rollier*, Die Heliotherapie der Tuberkulose. — [3]) *Bernhard, O.*, Heliotherapie im Hochgebirge. — [4]) *Asada, K.*, Über den Einfluß direkter Bestrahlung der Milz mit Quarzlampenlicht. Strahlentherapie **14**, H. 3. 1923. — [5]) *Bacmeister*, Über die Anwendung der Strahlentherapie bei der menschlichen Lungentuberkulose. Strahlentherapie **9** u. Supplbd. 8 von Beitr. z. klin. Chirurg. — [6]) *Liebe*, Die Lichtbehandlung in den deutschen Lungenheilstätten. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 8. Supplbd. — [7]) *Eckstein* und *Möllendorf*, Histophysiologische Untersuchungen über den Einfluß der Bestrahlung mit der Quecksilberquarzlampe. Arch. f. Kinderheilk. **72**. — [8]) *Kestner*, Zeitschr. f. Biol. **73**, 7. 1921. — [9]) *Klemperer* und *Rabinowitsch*, Zur Kenntnis der Wirkungen ultravioletter Lichtstrahlen und ozonisierter Luft. Therapie d.

Gegenw. 1922, Nr. 7. — [10]) *Küpferle* und *Bacmeister*, Die Beeinflussung experimenteller Lungentuberkulose durch Röntgenstrahlen. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 33. — [11]) *Küpferle*, Einfluß auf die experimentelle Lungentuberkulose. Med. Kongreß in London 1923; Experimentelle Studien zur Röntgenbehandlung der Lungentuberkulose. Fortschr. d. Röntgenstrahl. **21**. — [12]) *De la Camp*, Röntgentherapie und Lungenphthise. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 49. — [13]) *Jonny*, zit. nach *Jesionek*, Lichtbiologie. — [14]) *Béclard*, C. r. 1858, 46, 441. — [15]) *Poey*, C. r. 1872, 73. — [16]) *Kammerer*, Arch. f. Entwicklungsmech. **33**. 1922. — [17]) *Eckstein*, Über den Einfluß natürlicher und künstlicher Lichtquellen auf das Wachstum junger Ratten unter gleichzeitiger Variation ihrer Lebensbedingungen. Arch. f. Kinderheilk. **73**. — [18]) *Eckstein*, Einfluß des natürlichen und künstlichen Lichtes auf das Wachstum junger Ratten. Monatsschr. f. Kinderheilk. **34**, H. 4/5. — [19]) *Levy, M.*, Wachstumshemmungen nach Bestrahlung mit Ultraviolettlicht. Strahlentherapie **15**. 1923. — [20]) *Huldschinski*, Heilung von Rachitis durch künstliche Höhensonne. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 26. — [21]) *Levy, M.*, Über anatomische Veränderungen an der Milz der Maus nach Bestrahlung mit ultraviolettem Licht. Strahlentherapie **7**. 1916. — [22]) *Levy, M.*, Der Einfluß ultravioletter Strahlen auf die inneren Organe der Maus. Strahlentherapie **9**. 1919. — [23]) *Gassul*, Experimentelle Studien über die biologische Wirkung des Quecksilberquarzlichts auf die inneren Organe. Strahlentherapie **1**, H. 9. — [24]) *Selling*, Benzol als Leukotoxin. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **54**. — [25]) *Bering*, Med. naturw. Arch. **1**, H. 1. 1907. — [26]) *Berner*, Über die Wirksamkeit der Bestrahlungen mit Quecksilberdampfquarzlampe auf das Blut. Strahlentherapie H. 11. — [27]) *Waltscheff*, Blutuntersuchungen bei den Quarzlampenbestrahlungen. Inaug.-Diss. — [28]) *Riedel*, Über kombinierte Sonnen- und Quarzlichtbehandlung bei Knochenerkrankungen, insbesondere bei chirurg. Tuberkulose unter Berücksichtigung des Blutbildes und seiner Änderung. Strahlentherapie **12**, 361. 1921. — [29]) *Königsfeld*, Stoffwechsel und Blutuntersuchungen bei Bestrahlung mit künstlicher Höhensonne. Zeitschr. f. klin. Med. **91**, 159. 1921. — [30]) *v. Rhoden*, Über den Einfluß des Quecksilberquarzlampenlichts auf die Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **21**, 44. 1920. — [31]) *Levy, M.*, Vergleichende histolog. Untersuchungen über die Wirkungen von Strahlen und radioaktiven Substanzen mit bes. Berücksichtigung der ultravioletten Strahlen. Zeitschr. f. klin. Med. **89**, H. 1 u. 2. — [32]) *Hobert*, Über Blutregeneration anämisierter Mäuse im Dunklen, im Licht und unter Einwirkung künstlicher Höhensonne. Klin. Wochenschr. 2. Jahrg., Nr. 26, S. 1243. — [33]) *Hirschfeld* und *Meidner*, Über die bisherigen Ergebnisse unserer Tierversuche mit Thorium X. Berlin. klin. Wochenschr. 1922, Nr. 28. — [34]) *Pappenheim* und *Plesch*, Experimentelle und histologische Untersuchungen zur Erforschung des Thorium X auf den tierischen Organismus. Zeitschr. f. exp. Pathologie u. Therapie **12**. 1912. — [35]) *da Silva Mello*, Experimentelle Untersuchungen über die biologische Wirkung des Thorium X, insbesondere auf das Blut. Zeitschr. f. klin. Med. **81**. — [36]) *Heineke*, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Knochenmark. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. 1905, Nr. 78.

# Die beiden klinischen Grundformen des primärchronischen Gelenkrheumatismus.

Von
**Dr. P. Schober,**
Medizinalrat in Wildbad (Schwarzwald).

*(Eingegangen am 24. Oktober 1923.)*

Die chronischen, sog. rheumatischen Gelenkerkrankungen sind ein ungemein verwickeltes Gebiet, denn sie stellen eine Reihe äußerlich ähnlicher, in ihrem inneren Wesen aber verschiedener und schwer voneinander abgrenzbarer Krankheiten dar. In seiner Monographie darüber hat *Pribram*[1]) im Jahre 1902 gegen 30 verschiedene in der deutschen und ausländischen Literatur gesammelte Einteilungsarten, mit den Namen der Verfasser, wiedergegeben. Sie sind seither um eine beträchtliche Zahl neuer vermehrt worden. Aber der Stein der Weisen ist immer noch nicht gefunden. Ich beabsichtige nun keineswegs mich dieser wenig aussichtsvollen Aufgabe zu unterziehen, sondern ich befasse mich hier nur mit zwei, allerdings weitestverbreiteten klinischen Formen des chronischen Gelenkrheumatismus, deren am Krankenbett beobachteten Zusammenhänge, wie Unterschiede hier geschildert werden sollen. Es bleiben dabei alle laboratoriums- und pathologisch-anatomischen Untersuchungen beiseite und ich kümmere mich allein um das klinische Werden und Verlaufen der Krankheitsvorgänge im lebenden Körper.

Das erste Hauptmerkmal der Gruppe dieser beiden Formen besteht in der Eigenschaft, *primär chronisch* zu sein. Es sind also Fälle, die ganz leise und schleichend beginnen, bei denen der Patient gar nicht genau sagen kann, wann und oft auch nicht an welchem Gelenk das Leiden angefangen. Er hat eben nach unbestimmten, oft lange Jahre vorhergegangenen Beschwerden, oder auch ohne solcher gewahr geworden zu sein, nach einem geringfügigen Trauma eine schmerzhafte Bewegungshemmung und vielleicht auch eine Spur von Verdickung eines Gelenkes bemerkt, die dann meist von selbst verschwunden ist, um nach einiger Zeit wiederzukehren. Von meinen Betrachtungen ist somit ausgeschlossen die Gruppe, die man als sekundär chronischen Gelenkrheumatismus bezeichnet. In sie gehören nicht bloß die Folgen, die nach einem landläufigen sog. akuten Rheumatismus an den Gelenken zurückgeblieben sind, sondern auch die aus Dysenterie, Scharlach, Typhus, Gonorrhöe und anderen Infektionen, besonders auch den septischen, herausgewachsenen Fälle.

Das zweite Hauptmerkmal ist die Eigenschaft in *Schüben*, die durch mehr oder weniger lange, freie Zwischenzeiten getrennt sind, zu verlaufen, wenigstens zu Beginn der Krankheit. In späterer Zeit kommt es freilich zu Dauerzuständen infolge der Häufung der Schübe und deren Übergang zu chronischen Formen. Ich rede von Schüben und nicht von Rückfällen, denn Rückfälle sind Wiederholungen einer abgelaufenen Krankheit, Schübe dagegen sind periodische Äußerungen eines latent andauernden Zustandes. Die Schübe sind häufig, nicht nur um Monate, sondern um Jahre oder Jahrzehnte auseinandergelegen, so daß sie oft nur durch eine sorgfältige Anamnese, auf die man sich aber bei Rheumatikern nicht immer gern einläßt, festgestellt werden können. Die Schübe sind sogar, könnte man sagen, bisweilen durch Generationen voneinander getrennt, denn diese Formen des Gelenkrheumatismus sind ausgesprochen erblich. Ich sah einmal, wie bei Mutter und Tochter nicht nur die gleichen Gelenke geschwollen, sondern auch die gleichen Subluxationen und Kontrakturen zustande gekommen waren. Die vorausgegangenen Schübe werden auch deshalb leicht vom später untersuchenden Arzt übersehen, weil ihr klinisches Bild dem des Endstadiums oft recht unähnlich ist. Denn bei den Schüben sind die Gelenkerscheinungen bisweilen durch begleitende Irradiationen dem ungeübten Auge verdeckt und es wird dann irrtümlich eine Neuralgie oder Myalgie, statt der erst später offenkundig werdenden Arthralgie, diagnostiziert, wie wir noch sehen werden.

Die dritte Eigenschaft dieser Gruppe von Gelenkerkrankungen ist die hier eingehend zu besprechende Eigentümlichkeit, nach einem bestimmten Plane zu verlaufen. *Sie haben System.* Ich fasse sie nach dem Vorbild der Einteilung der chronischen Rückenmarksleiden zusammen als systematische Gelenkkrankheiten und stelle sie als solche den übrigen chronischen Gelenkkrankheiten, die als herdförmige zu bezeichnen wären, gegenüber.

Die systematischen Gelenkerkrankungen scheiden sich in zwei Arten, eine von den kleinen Gelenken der Hände und Füße zu den großen aufsteigende, *ascendierende*, Form und eine andere, die ihren Beginn nimmt an einem der vier großen Gelenke, also der Schulter oder der Hüfte, und die dann vom erstergriffenen Gelenk langsam auf die ebengenannten anderen, auf eines oder zwei oder alle drei übrigen weiterschreitet. Diese zweite Form möchte ich die *rhizomelische* nennen, d. h. die an den Wurzelgelenken der Glieder sitzende. Ihr Endstadium an den meist hauptsächlich befallenen Hüften ist das allbekannte Malum coxae senile, das, wie ich nachzuweisen vorhabe, nicht eine Krankheit für sich ist, sondern nur der Abschluß des rhizomelischen Gelenkrheumatismus. Er steht auch, wie wir sehen werden, mit der von *Strümpell* und *Pierre Marie* aufgestellten Spondylosis rhizomelica in Beziehung (woher ich

das Adjektivum rhizomelisch genommen habe) und ist, wenn man so will, eine Spondylosis rhizomelica sine spondylosi.

Die erste dieser Formen, die ascendierende, ist wohlbekannt. Sie deckt sich mit dem, was von *Curschmann*, *Senator* und *Bäumler* als Polyarthritis deformans beschrieben wurde, was *Hoffa* und *His* primär-chronische progressive Polyarthritis nannten und was neuerdings von *Umber* als Periarthritis chronica progressiva destruens diagnostiziert wird. Alle diese Forscher haben ohne Ausnahme darauf hingewiesen, daß meist die Krankheit an den kleinen Gelenken beginnt und zu den großen aufsteigt, ohne aber auf diesen Weg besonderen Nachdruck zu legen und ohne darin ein unterscheidendes Merkmal zu finden. Einige ausländische Autoren haben Statistiken zur Klärung der Frage der erstbefallenen Gelenke aufgestellt. Sie beginnt an Hand und Fuß nach *Charcot* in 78%, nach *Banatyne* sogar in 84% der Fälle[1]). Ich bin überzeugt, daß dieser Beginn noch häufiger der Fall ist, daß er die allgemeine Regel darstellt. Dies zeigt besonders anschaulich der von *His*[2]) veröffentlichte Fall einer in einem urämischen Anfall verstorbenen Theaterchoristin und Tänzerin, bei der man bei der Autopsie vorgeschrittene Knorpelzerstörungen der Metatarsophalangealgelenke fand, obgleich die Patientin bis wenige Wochen vor ihrem Tod ihrem Beruf, ohne Fußbeschwerden zu haben, nachgekommen war. Auch *Ewald*[3]) und andere haben darauf hingewiesen, daß eine Arthritis durch Jahre und Jahrzehnte schmerzlos und unbemerkt bestehen kann. Aber keineswegs in allen Fällen dürfte es so geräuschlos zugehen. Zahlreich sind die Patienten, die über Schmerzen im Ballen beim Auftreten klagen und bei denen man da wohl deutlich eine Druckempfindlichkeit, aber nichts Objektives nachweisen kann, außer etwa einer mehr oder weniger ausgesprochenen Abplattung des Fußgewölbes. Diese Schmerzen sind häufig der Ausdruck des in den Metatarsophalangealgelenken beginnenden ascendierenden Gelenkrheumatismus und die begleitende Abplattung ist die Folge der chronischen Erkrankung dieser Gelenke, die den vorderen Pfeiler des Fußgewölbes bilden und die unversehrt sein müssen, wenn die Fußsohle ein Gewölbe bleiben soll. Ich bin daher geneigt, viele Fälle jener Schmerzen und von Plattfuß, ebenso wie solche der ungeklärten *Köhler*schen und der *Morton*schen Krankheit, die für besondere Leiden am Fußballen beschrieben werden, als Beginn oder als Folgen eines ersten Schubes des ascendierenden Gelenkrheumatismus anzusehen, auf die erst nach Jahren oder vielleicht überhaupt nicht weitere Schübe folgen. In den voll entwickelten Fällen des ascendierenden Gelenkrheumatismus findet sich jedenfalls stets ein Befallensein der kleinen Gelenke. *Charcot*[4]) hat 40 Fälle auf der Höhe des Leidens genau auf die Beteiligung der einzelnen Artikulationen untersucht und dabei gefunden, daß 40 mal, also in allen Fällen ohne Ausnahme, die

Interphalangealgelenke der Finger beteiligt waren und wieder 40 mal die Metatarsophalangealgelenke, 36 mal die Handgelenke, 31 mal die Ellenbogen und 25 mal die Schultern. Es ist also deutlich eine Abnahme der Häufigkeit des Befallenseins mit dem Aufsteigen von den kleinen, den unteren, zu den großen, den oberen, Gelenken festzustellen. Aber nicht nur die *Häufigkeit*, sondern auch der *Grad der Erkrankung* nimmt in der gleichen Weise ab, was ebenfalls von *Charcot* in seiner Statistik deutlich und nachdrücklich gezeigt wurde. Ich stehe also nicht an, als ein klinisches Grundmerkmal dieser Form des chronischen Gelenkrheumatismus diesen planmäßigen aufsteigenden Verlauf, nach Art einer Systemkrankheit, anzusprechen.

Diese Krankheit besitzt auch sonst noch System. Es besteht da ein Gesetz der *Symmetrie*, nach welchem die Gelenke meist entsprechend rechts wie links befallen werden, einer Symmetrie, der wir auch bei den Systemerkrankungen im Rückenmark begegnen. Auf dieses symmetrische Befallensein haben übrigens alle Autoren hingewiesen, es ist also nichts Neues. Dagegen glaube ich noch ein anderes Gesetz aufstellen zu können, das der *Analogie*. Es bezieht sich nicht auf rechts und links, sondern auf obere und untere Extremität und will besagen, daß vorzugsweise die sich entsprechenden Gelenke an Arm und Bein ergriffen werden, also etwa die Finger- und Zehengrundgelenke, die Knie- und Ellenbogengelenke usw. Den besten Beweis für das Zutreffen dieses Gesetzes scheint mir abzugeben einerseits die Feststellung, die *Charcot*[4]) vor 60 Jahren in der Salpetrière in Paris gemacht hat, daß nämlich die Krankheit gewöhnlich an den Grundgelenken des *zweiten* und *dritten* Fingers beginnt, andererseits die von *Immelmann*[5]) und mir[6]) besprochene Beobachtung, daß bei der Druckschmerzhaftigkeit der am Ballen zwischen zwei Finger gefaßten Metatarsalköpfchen, die ich als häufigen Beginn des aszendierenden Gelenkrheumatismus an der unteren Extremität betrachte, die Grundgelenke der *zweiten* und *dritten Zehen* am meisten betroffen sind.

Auf die weitere klinische Beschreibung des ascendierenden Gelenkrheumatismus brauche ich nicht einzugehen. Nachdem ich gesagt, daß sie mit den von *His*, *Umber* und anderen unter den obengenannten Bezeichnungen beschriebenen Krankheiten zusammenfällt, ist das klinische Bild wohlbekannt. Nicht ebenso dürfte es sich verhalten mit der anderen Form des systematischen, primär chronischen Gelenkrheumatismus, der Form, die im Gegensatz zur ascendierenden, als rhizomelische bezeichnet wurde. Wohl ist ihr Endstadium, das Malum coxae senile, jedem geläufig, viel weniger aber der Beginn, der hier geschildert werden soll. Aus bescheidenen Anfängen einer gelegentlich schmerzhaften Behinderung der Hüfte bei ungewohnten oder besonders ergiebigen Bewegungen gehen die Beschwerden ganz allmählich zu häu-

figeren und länger anhaltenden Störungen, auch beim gewöhnlichen Gebrauch der Glieder oder in der Ruhe bei gewissen Haltungen über. Der Patient zieht zeitweise das Bein nach, hat also intermittierendes Hinken und leidet an Schmerzen, die nicht genau örtlich gebunden sind. Ihr Gebiet erstreckt sich über Kreuz, Hüfte und Bein, sehr häufig bis ins Knie, seltener bis zur Ferse. Oft schmerzt nur einer der Teile für sich allein. Gar nicht selten ist dieser das Knie, was dann die Diagnose häufig auf Irrwege führt. Denn nicht nur bei der tuberkulösen Coxitis sind die isolierten Knieschmerzen oft ein Anfangssymptom, wie es in allen Lehrbüchern der Chirurgie zu finden ist, sondern auch bei den rheumatischen Hüftgelenkserkrankungen verhält es sich ebenso. Die Beschwerden machen sich besonders morgens nach der Bettruhe geltend, vergehen meist mit der Gewöhnung der ersten Arbeitsstunden, um bei der allzufrüh eintretenden Ermüdung des Tagewerks sich wieder einzustellen. Oft, wenn auch nicht immer, zeigen sich nach Monaten oder Jahren an der Schulter ähnliche schubweise auftretenden Beschwerden, die sich besonders beim Rückwärtsführen des Armes äußern und die neben oder meist an Stelle der Hüftbeschwerden sich abspielen. Manchmal werden sie so beträchtlich, daß der Patient den Arm nicht frei heben und sich etwa nicht kämmen kann. Bei Bewegungen vernimmt man häufig ein knarrendes Geräusch in der Schulter, was dagegen am Hüftgelenk nur selten nachzuweisen ist. Der rhizomelische Gelenkrheumatismus kann aber auch an der Schulter beginnen oder hauptsächlich an ihr lokalisiert sein. Man hat dann das klinische Bild, der Omarthritis, das von *Goldscheider*[7]), wenn auch nicht in diesem Zusammenhang, ausführlich beschrieben worden ist. Mit großer Regelmäßigkeit, bald früher, bald später, wird dann schließlich auch die andere, bisher freie Hüfte ergriffen, die sogar vorübergehend oder dauernd größere Beschwerde machen kann als die erstbefallene. Fast nie schmerzen beide Hüften zugleich. Dann kommt etwa wieder eine Schulter an die Reihe, die vom inneren Schulterblattrand bis zum Ellenbogen oder gar bis in die Finger schmerzen kann, während sich die Hüfte bessert. Es handelt sich dabei ganz augenscheinlich um Äquivalente. Die Schmerzen lassen gewöhnlich durch die Hitze, etwa durch eine aufgelegte Wärmflasche nach, Bewegungen werden häufig als Erleichterung empfunden. Oft auch findet sich der Patient besser dabei auf der kranken, statt auf der gesunden Seite gelagert zu sein. Diese Schübe von Beschwerden können mit der Zeit häufiger oder spärlicher, heftiger oder gelinder werden, gänzlich aufhören oder in einen Dauerzustand übergehen.

*Das klinische Bild der Schübe an Hüften und Schultern kleidet sich somit gerne ins Gewand einer Neuralgie oder eines Muskelrheumatismus.* Sie werden daher sehr häufig übersehen, viel häufiger als die Schübe

der ascendierenden Form, welche an den kleinen Gelenken beginnen, an denen oft geringfügige Formveränderungen unmittelbar gesehen oder gefühlt werden können, was an den muskelbedeckten Schulter- und Hüftgelenken kaum möglich ist. Hinter den so zahlreichen Diagnosen von Kreuz-, Rücken- und Schenkelrheumatismus, von Ischias und Beinneuralgien, verbirgt sich ungemein häufig eine Hüftgelenksveränderung. Ebenso verhält es sich auch in der Schulter. *Goldscheider*[7]) betont in seinem Artikel über *Omarthritis*, daß viele, von den Autoren als Myalgie und Neuralgie bezeichneten Erscheinungen auf irradiierte Hyperalgesie vom Schultergelenk aus zurückzuführen sind, daß entzündliche Erkrankungen von Muskeln und Nerven vereinzelte Vorkommnisse darstellen, während dagegen „Irradiation und Translation von Schmerzen" in der Pathologie häufig vorkommen, wozu man sich nur an „die nasalen Reflexneurosen, an die reflektierten Neuralgien, an die *Head*schen referred pains bei Visceralerkrankungen" zu erinnern habe. Einige meiner Patienten hatten zu Beginn des Leidens, neben anderen Gefühlsstörungen, plötzliche, sehr heftige Stiche in dem Oberschenkel, so daß sie fast zusammensanken, also Erscheinungen, die man sonst wohl als *Bernhardt*sche Krankheit beschreibt. In anderen, allerdings seltenen Fällen, traten in der zweiten Hälfte der Nacht unerträgliche krallende Wadenschmerzen auf, die fast an Tabeskrisen denken ließen. Während der Zeit des Vorherrschens dieser nächtlichen Schmerzen waren die Patienten tagsüber nur wenig belästigt.

Auf die Schmerzen dieser Schulter- und Hüfterkrankungen hat die *Witterung*, oder richtiger gesagt der bevorstehende Wetterumschlag, meist einen ausgesprochenen verschlimmernden Einfluß. Es verhält sich übrigens ebenso mit den anderen rheumatischen Erkrankungen und mit den reizbaren Narben nach Verletzungen. Der Einfluß der Witterung verändert bei manchen Patienten das Krankheitsbild von Tag zu Tag, fast von Stunde zu Stunde. Einer meiner Patienten, ein Bahnbaumeister, kann bei schlechtem Wetter die Hüfte kaum soweit beugen, um die Schienen auf dem Bahnkörper zu überschreiten, während er bei gutem Wetter sogar in die Wagen zu steigen vermag. Ebenso besitzen auch *die Jahreszeiten* ihre Einwirkung. Obenan steht der Frühling; in ihm sprossen auch die Schübe des Gelenkrheumatismus, manche Patienten haben nur im Frühjahr zu klagen, manche bezeichnen es als die härteste Zeit. Dann wird der Winter oder vielmehr seine naßkalten Monate als schmerzbegünstigend angegeben, während trockene Winterkälte als erträglich geschildert wird.

Beim weiteren Fortgang der Krankheit nehmen oft die Schmerzen ab, während die Versteifung, besonders an den Hüften, zum eigentlichen *Malum coxae senile* weiterschreitet. Sie wird höchst selten eine vollständige, geht aber doch häufig so weit, daß die Patienten beim Treppen-

steigen ernstlich behindert sind, daß sie den Fuß nicht auf einen Stuhl stellen können, um ihre Schuhe zuzuschnüren, und daß sie sich nicht etwa rücklings auf einen Stuhl setzen können, denn die Flexion und Abduktion sind die hauptsächlich behinderten Bewegungsarten dieser Hüfterkrankung. An den Schultern ist im Endstadium meist nur das Armheben nach den Seiten, aber nicht nach vorne, behindert, so daß der Patient gewöhnlich gar nicht dieser Bewegungsbeschränkung gewahr wird, weil er seine Arme zum Aufwärtsgreifen, das in der Regel nach vorne geschieht, leidlich gebrauchen kann. Der Arzt, der diese Hemmung nicht sucht, bemerkt sie ebenfalls nicht. Wer sich aber die Mühe macht, alle Patienten mit Hüftbeschwerden mit dem Rücken an die Wand zu stellen, ihre Arme bei gestrecktem Ellenbogen seitlich zu erheben, ohne daß sie dabei die Fühlung mit der Wand verlieren, wird erstaunt sein, zu finden, wie häufig sich dabei Bewegungsbeschränkungen auf einer oder auf beiden Seiten herausstellen, wie häufig die Arme nicht bis zur Senkrechten erhoben werden können.

Die beiden besprochenen Formen des primär chronischen Gelenkrheumatismus sind nach meiner Beobachtung von gleicher *Häufigkeit*. Sie sind leicht zu trennen, nur in seltenen Fällen findet man die Erscheinungen beider bei ein und derselben Person. Im Jahre 1922 hat die Landesversicherungsanstalt Württemberg 447 Patienten mit Rheumatismus im weitesten Sinn dieses Wortes zur Kur in ihr Krankenheim nach Wildbad eingewiesen. Es befanden sich darunter 138 an primär chronischem Gelenkrheumatismus leidende Patienten, also annähernd ein Drittel der Gesamtzahl. Von den 138 Patienten gehörten 75 dem ascendierenden und 63 dem rhizomelischen Typus an, es bestand also kein beträchtlicher Unterschied in der Zahl; dagegen waren sie verschieden nach Alter, Geschlecht und Konstitution. Das durchschnittliche *Alter* der ascendierenden Fälle betrug 46, das der rhizomelischen 55 Jahre. Unter 31 Patienten der letzteren Art, bei denen genauere Angaben über den Beginn des Leidens erhoben werden konnten, ergab sich eine mittlere Vordauer von acht Jahren, so daß also der Durchschnittsbeginn der auf das Malum coxae senile zulaufenden Fälle nach meiner Statistik auf das Ende der vierziger Jahre fällt. Nach den Zusammenstellungen von *Preiser*[8]) und *K. Petrèn*[9]) würde er sogar auf den Anfang dieses Lebensjahrzehntes zu liegen kommen. Es sind dies aber nur Mittelzahlen und es gibt Fälle, die ihre Wurzeln noch viel weiter hinaussenden, ausnahmsweise sogar bis in die Kinderjahre. Die *Perthes*sche Osteochondritis coxae deformans juvenilis ist wohl ein ungewöhnlich früher erster Schub der Krankheit, der ebenso auch von *Kreuter*[10]) als Jugendform des Malum coxae senile, als Malum coxae infantile bezeichnet wird. Immerhin beginnt die rhizomelische Form im Durchschnitt später als die ascendierende.

In der *Beteiligung der Geschlechter* verhalten sich beide Formen ebenfalls verschieden. Bei der aszendierenden wiegen stets die Frauen vor, in meiner Zusammenstellung im Verhältnis von 2 : 1. Bei der rhizomelischen Form dagegen stehen die Männer in allen Statistiken obenan, bei meinen Wildbader Fällen waren über drei Viertel Männer, bei *Peiser*[8]) in Hamburg zwei Drittel, bei *Stempel*[11]) in Breslau die größere Hälfte. Auch von der *Perthes*schen Krankheit werden nach *Krabbel*[12]) Knaben weit häufiger befallen als Mädchen.

Die *Körperverfassung* der Patienten der rhizomelischen Art ist meist gut. Sie grenzt oft an den emphysematösen, adipösen, apoplektischen Habitus, während im Gegensatz dazu die Leute mit der ascendierenden Form, die ja früher auch als Arthritis pauperum bezeichnet wurde, häufig sich unter der Körpernorm halten. Es sind dies jedoch allgemeine Regeln, die viele Ausnahmen erleiden. Immerhin dürften diese Feststellungen, wie die sonstige klinische Beobachtung überhaupt, darauf hinweisen, daß auch innersekretorische Vorgänge mit dem Werden der Krankheit in einem gewissen Zusammenhang stehen, wenn es auch vielleicht bei der ascendierenden Form einleuchtender ist, die ja immer schon mit dem Klimakterium in Zusammenhang gebracht worden war und die neuerdings von französischen Autoren als endokriner Gelenkrheumatismus bezeichnet wird, eine Benennung, die mir keineswegs unzutreffend erscheint und auf beide Formen passen dürfte. Berufsarten, die im Freien, also unter den Unbilden der Witterung ausgeübt werden, scheinen der rhizomelischen Form einen Vorschub zu leisten. Ich fand unter meinen Patienten dieser Art, neben zahlreichen Bauern, auffallend viele Straßenwarte und Landpostboten. *Stempel*[11]) ist als Oberbegutachter der Schlesischen Alters- und Invalidenversicherungsanstalt sogar dazu gekommen, das Malum coxae senile für eine Berufskrankheit der landwirtschaftlichen Arbeiter zu erklären, während *Peiser*[8]), der die Schuld am Leiden auf eine fehlerhafte Skelettbelastung mit der sich daraus ergebenden Incongruenz der Gelenkflächen schiebt und die Krankheit mechanisch erklärt, einen Berufseinfluß nicht anerkennen will.

Unter den obenerwähnten 63 Fällen fand ich 22 mal nur ein Hüftgelenk, 12 mal beide Hüftgelenke, 29 mal neben einer oder beiden Hüften auch noch eine oder beide Schultern befallen. 24 Fälle von Schulterrheumatismus, ohne jede Beteiligung der Hüften, die als Beginn der rhizomelischen Form betrachtet werden konnten, sind außer Rechnung gelassen worden. Je länger die Krankheit dauert, um so mehr breitet sie sich über alle vier großen Gelenke aus, während sie die übrigen Gelenke der Gliedmaßen kaum je berührt. Dagegen neigt sie bisweilen dazu, die Gelenke der Wirbelsäule zu befallen. So kommt das schon erwähnte von *Strümpell* und *Pierre Marie* vor 25 Jahren als *Spondylosis*

*rhizomelica* beschriebene Krankheitsbild zustande. Es kennzeichnet sich durch eine schleichende Versteifung, die von den großen Wirbelsäulengelenken, denen der Lenden, zu den kleineren, denen des Rückens und Halses aufsteigt und bei der gleichzeitig die Wurzelgelenke der vier Gliedmaßen, besonders an den Hüften, ankylosiert sind, genau so, wie es bei den Endstadien des rhizomelischen Gelenkrheumatismus der Fall ist. Ich glaube mich daher zur Annahme berechtigt, daß die *Strümpell-Pierre Marie*sche Krankheit nicht, wie schon angenommen wurde, ein Morbus sui generis ist, sondern eben ein Endstadium des rhizomelischen Gelenkrheumatismus, verbunden mit einem wesensgleichen Vorgang an der Wirbelsäule, der, wenn auch weniger auffällig und mehr abgestuft, ebenso zur ascendierenden Form sich gelegentlich gesellt.

Das Erkennen des rhizomelischen Gelenkrheumatismus verlangt eine genaue Untersuchung der Hüftgelenke, auf deren Methode hier nicht eingegangen wird, sie ergibt eine Beschränkung aller Bewegungsarten der Hüfte, am deutlichsten wahrnehmbar bei der Beugung des Oberschenkels gegen das Abdomen, beim Beinspreizen und bei der Außenrotation. Diese Feststellungen sichern die Diagnose gegenüber der *Ischias*, die zu Beginn fast regelmäßig angenommen wird. Die Haltungs- und Gehstörungen beider Krankheiten sind sich ähnlich. Die Muskelatrophie findet sich bei den Hüftgelenksleiden häufiger und ausgesprochener als bei der Ischias. Bei der ersten trifft man häufig eine kompensatorische Hüftlordose, während bei der Ischias eine Skoliose der Brustwirbelsäule vorkommt. Eine Verkürzung des kranken Beines und das *Trendelenburg*sche Zeichen habe ich bei meinen darauf untersuchten Fällen nicht gefunden. Die Art der Untersuchung der Schulter habe ich schon oben besprochen.

Nachdem zu Beginn dieses Artikels die beiden systematischen Formen den anderen, *den herdförmigen Arten*, gegenübergestellt worden sind, soll noch ein kurzes Wort über die letzteren gesagt werden. Sie bilden die Gruppe der Arthritis deformans sensu strictissimo. Also diejenigen Fälle gehören dahin, die sich an ein ausgesprochenes Gelenktrauma, wie an einen Gelenkschuß, eine Luxation, Distorsion, Gelenkblutung anschließen, auf eine Gelenkentzündung irgendwelcher Art folgen oder aus einer Mißbildung oder Entwicklungshemmung hervorgehen. Weiter sind hier die Arthropathien durch Störung des statischen Gleichgewichts des Skeletts zu erwähnen und schließlich noch die rein senilen und vielleicht rein klimakterischen Gelenkerkrankungen zu nennen, wie sie besonders häufig an den Kniegelenken, ein- oder doppelseitig, getroffen werden.

Die *Arthritis deformans* ist von *Virchow* vor über 50 Jahren als pathologisch-anatomischer Begriff eingeführt worden und hat sich dann rasch die Klinik erobert, aber nicht zu ihrem Vorteil. Fast alle chro-

nischen Formen von Gelenkerkrankungen wurden nun darunter untergebracht, die man erst allmählich wieder daraus entwirren muß. Ferner wurde durch jene Bezeichnung die pathologisch-anatomische Eigenart der Krankheit im Gegensatz zur pathologisch-physiologischen ganz ungemein in den Vordergrund gedrängt. So kam es, daß man die Schübe und die freien Intervalle, den Einfluß von Witterung und Jahreszeit nicht sah oder nicht sehen wollte und auch an eine Heilung nicht glaubte, denn zur Heilung verlangte man die pathologisch-anatomische Restitutio ad integrum, die wohl kaum vorkommt. Aber es gibt klinische Besserungen[9]) und Heilungen[12]), bei denen das Röntgenbild noch hochgradige Veränderungen an den Gelenken erkennen läßt. Nicht wie ein Gelenk aussieht, sondern was es leistet, ist für den Kliniker und noch mehr für den Kranken selbst von erster Bedeutung. Jedenfalls möchte ich für die ascendierende und rhizomelische Form bei der alten Bezeichnung des chronischen Gelenkrheumatismus verbleiben, denn er ist ein klinischer Begriff und paßt auch auf die besprochenen neuralgiformen Begleiterscheinungen der Gelenkstörungen. Das Wort Rheumatismus, zu deutsch Fluß, drückt ja in sich etwas beweglich Hinziehendes aus und läßt sich daher für die sich systematisch ausbreitenden Formen passend anwenden, während es viel weniger für die herdförmigen und nicht in Schüben verlaufenden Arten sich eignen würde, denen die mehr starre, pathologisch-anatomische Bezeichnung der Arthritis deformans vorläufig verbleiben mag. Ich halte mich bei ihr nicht weiter auf. Mein Hauptzweck ist es gewesen, auf das Bestehen systematischer Formen beim primär chronischen Gelenkrheumatismus hinzuweisen und sie in eine ascendierende und rhizomelische zu scheiden. Mein Zweck wäre erreicht, wenn ich durch meine Ausführungen zu weiteren Beobachtungen und Äußerungen in dieser Richtung angeregt haben würde.

## Schriftennachweis.

[1]) *Pribram*, Chronischer Gelenkrheumatismus und Osteoarthritis deformans, in Nothnagel, Spez. Pathologie und Therapie. VII. Bd., 2. Hälfte. Wien 1903. — [2]) *His*, Der chronische Gelenkrheumatismus in Die deutsche Klinik im Eingang des 20. Jahrhunderts. Bd. II. 1907. — [3]) Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 19. — [4]) *Charcot*, Maladies des vieillards. Œuvres complètes. Tome 7. Paris 1890. — [5]) Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 23. — [6]) Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 30. — [7]) Therap. Monatshefte 1919, Dezember. — [8]) *Preiser*, Statische Gelenkerkrankungen. Stuttgart 1911. — [9]) Wien. med. Wochenschr. 1921. — [10]) Zentralbl. f. Chirurg. 1920. — [11]) Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **60**. 1901. — [12]) Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1922, Nr. 7.

(Aus der II. medizinischen Universitätsklinik in Wien [Vorstand: Hofrat Prof. Dr. *N. Ortner*].)

# Albuminurie und Bluteiweißbild.

Von

**Viktor Kollert** und **Wilhelm Starlinger.**

*(Eingegangen am 25. Oktober 1923.)*

## *I. Allgemeines über Bluteiweißbilder.*

In einer vorausgehenden Arbeit haben wir die Beziehungen, die zwischen der Albuminurie bei Nephrosen und Nephritiden und dem physikalisch-chemischen Verhalten der Eiweißkörper des Plasmas bestehen, dargelegt und möchten unsere damaligen Befunde auf Grund neuerer Erfahrungen ergänzen und gleichzeitig zeigen, daß die Niere auch unter bestimmten anderen Bedingungen als den damals erörterten Eiweiß ausscheidet, woraus sich neue Einblicke in das Wesen dieses Vorganges ergeben dürften.

Um die Bedeutung der sog. Verschiebung des Bluteiweißbildes nach der grobdispersen Seite hin in das rechte Licht zu bringen, sei die Gegenüberstellung eines Gesunden und eines Nierenkranken gestattet. Der letztere wies eine sog. Nephrose auf und befand sich im ödemfreien Stadium.

| | Gesunder | Nierenkranker |
|---|---|---|
| Fibrinogen (g %) | 0,24 | 0,65 |
| Globuline (g %) | 0,41 | 3,35 |
| Albumine (g %) | 7,76 | 2,23 |
| Prozentverhältnis der Eiweißkörper | 2,85 : 4,87 : 92,18 | 10,4 : 53,8 : 35,8 |
| Gesamteiweiß (g %) | 8,41 | 6,23 |
| Senkungsmittelwert | 415 Min. | 14 Min. |
| Albuminurie (g %) | 0 | 1,61 |

Wie groß die Unterschiede der zirkulierenden Eiweißmassen in den beiden angeführten Fällen ungefähr sind, zeigt folgende Zusammenstellung: Es werde angenommen, daß die beiden Menschen 70 kg Körpergewicht haben, und daß beim Gesunden (nach *Hedin*) das Blutkörpervolumen 42% der Blutmasse betrage. Die Gesamtblutmenge wird in beiden Fällen mit $^1/_{11,5}$ des Körpergewichtes (nach *Seyderhelm* und

*Lampe*) berechnet. Das Blutkörperchenvolumen des Nierenkranken wurde mittels Hämatokrites mit 46,88% bestimmt. Es zirkulierten im Plasma:

| | Gesunder: | Nierenkranker: |
|---|---|---|
| Gesamteiweiß (g) . | 297,0 | 201,0 |
| Fibrinogen (g) . . | 8,5 | 21,0 |
| Globuline (g) . . . | 14,5 | 108,0 |
| Albumine (g) . . . | 274,0 | 72,0 |

Diese gesetzmäßigen Veränderungen, die wir bei einer großen Anzahl von Fällen immer wieder bestätigt sahen, lassen sich in folgender Weise präzisieren: Bei Verschiebung des Bluteiweißbildes nach der grobdispersen Seite nimmt das *Fibrinogen* an Menge zu: der höchste bislang beobachtete Wert beträgt 1,19 g%. Da die obere Grenze des Normalwertes mit höchstens 0,3 g% angesetzt werden muß, so bedeutet dies eine Vermehrung um mindestens das Vierfache. Der Mittelwert des Gesunden liegt, soweit wir aus den bisherigen Befunden ein Urteil abgeben können, anscheinend um 0,18 g%. In einzelnen Fällen sahen wir bei der Analyse trotz einzelner Zeichen einer Verschiebung nach der grobdispersen Seite doch ein Ausbleiben der Vermehrung des Fibrinogens im Vergleich zu den anderen Veränderungen. Wir glauben in solchen Fällen eine Fibrinogenolyse[1]) annehmen zu sollen, besitzen aber noch keinen genügenden Einblick in die Einzelheiten dieses Vorganges. Die Frage wurde von anderer Seite bereits mehrfach untersucht, ist aber noch kontrovers (s. *Schäffer*). In den meisten von uns beobachteten derartigen Fällen bestand als Zeichen einer Bilirubinämie eine positive Trichloressigsäureprobe im Serum. Unsere Vorstellung geht dahin, daß es in diesen Fällen zu einer beschleunigten Zertrümmerung der gröbsten Eiweißkomplexe im Plasma kommt, während die mittelgroßen Komplexe, die Globuline, von diesem Vorgange nicht betroffen sind.

Beispiel:

| | Salvarsanikterus |
|---|---|
| Fibrinogen (g %) . . . . . . . . . . | 0,15 |
| Globuline (g %) . . . . . . . . . . | 4,07 |
| Albumine (g %) . . . . . . . . . . . | 4,07 |
| Prozentverhältnis der Eiweißkörper . . | 1,8 : 49,1 : 49,1 |
| Senkungsmittelwert . . . . . . . . . | 75 Min. |

Die *Globuline* nehmen bei normalem Bluteiweißbild 5—30% der Eiweißkörper des Plasmas ein. In einem Falle sahen wir — nach der Rohrertabelle berechnet — ein vollständiges Fehlen der Globuline, doch scheint uns dies ein Ausnahmsbefund zu sein oder vielleicht bereits ins patho-

[1]) Genauer gesagt, eine Aufspaltung der großen Fibrinogenkomplexe in kleinere Globulinkomplexe.

logische Gebiet zu gehören. Bei Verschiebung des Bluteiweißbildes zur grobdispersen Seite nimmt die relative und absolute Menge der Globulinfraktion beträchtlich zu. Bei einem Nierenkranken wurde 88,5% der Plasmaeiweißkörper von Globulinen gebildet. (Fg. 0,4; Gl. 5,33; Al. 0,28.)

Die *Albumine* bilden bei normalem Bluteiweißbild die Hauptmenge. Wir sahen bis zu 92,2% sämtlicher Eiweißkörper von ihnen gebildet. Bei Linksverschiebung (wie wir die Vermehrung der grobdispersen Eiweißkörper in Anlehnung an den *Arneth*schen Ausdruck auch nennen) dagegen nimmt ihre relative Menge bedeutend ab, wie das oben angeführte Beispiel eines Nierenkranken zeigt. Diese Abnahme findet sich nicht nur bei Kranken mit Albuminurie, sondern auch bei solchen ohne Eiweißausscheidung; sie ist allerdings bei der ersten Gruppe deutlicher ausgeprägt. Bei 10 Kranken, die teils nierengesund, teils Nephritiker waren, wurde zweimal am gleichen Tage das Bluteiweißbild bestimmt. Unter diesen Fällen zeigte sich 9 mal die Erscheinung, daß einem Steigen des absoluten Fibrinogenwertes ein Sinken der absoluten Albuminwerte entsprach und umgekehrt. Diese Relation fand sich mehrfach nicht bestätigt bei Kranken mit orthostatischer Albuminurie, die, wie noch gezeigt werden wird, ein eigentümliches Verhalten ihres Bluteiweißbildes aufweisen.

Beispiele:

| | A. Vorm. | | B. Vorm. | |
|---|---|---|---|---|
| | 6 Uhr 48 Min. | 8 Uhr 22 Min. | 7 Uhr 57 Min. | 10 Uhr 21 Min. |
| Fibrinogen | 0,32 | 0,37 | 0,40 | 0,31 |
| Globuline | 2,75 | 3,56 | 5,04 | 3,52 |
| Albumine | 5,12 | 4,35 | 0,27 | 1,90 |
| Senkungsmittelwert | 336 Min. | 289 Min. | 28 Min. | 26 Min. |

Das *Gesamteiweiß* des Plasmas, das beim Normalen zwischen 7 und 9 g% beträgt, sinkt bei Linksverschiebung des Bluteiweißbildes gewöhnlich ab. Der niederste bisher beobachtete Wert beträgt 4,75 g% (Pneumonie). Es verdient bemerkt zu werden, daß in diesem Falle weder eine Albuminurie noch Ödeme für das Auftreten dieser „Hydrämie" verantwortlich gemacht werden können, sondern daß diese Verminderung des Eiweißes eine häufige Begleiterscheinung der Linksverschiebung des Bluteiweißbildes ausmacht, allerdings auch gelegentlich dabei fehlen kann. Es kommen sogar Eiweißvermehrungen dabei vor. Der höchste beobachtete Wert betrug 10,13 g%. (Chron. Nephritis in suburämischem Zustande.)

Daß die *Senkungsgeschwindigkeit* der Erythrocyten bei Linksverschiebung des Bluteiweißbildes beschleunigt ist, geht aus der über diesen Punkt bereits reichlichen Literatur eindeutig hervor. Auf die einzelnen Bedingungen, die zu dieser Beschleunigung führen, wird hier nicht eingegangen.

Der *Reststickstoff* kann auch bei hochgradiger Linksverschiebung des Bluteiweißbildes unverändert bleiben. Dagegen scheint es, daß eine wesentliche Erhöhung des Reststickstoffes ihrerseits einen Einfluß auf das Bluteiweißbild im Sinne einer feineren Verteilung der Eiweißkörper hat. *Lange* spricht in diesem Zusammenhang von einer Verflüssigung des Plasmas.

Wir haben bislang die *quantitativen* Veränderungen erörtert, die bei einer Vergröberung der Verteilung der Eiweißkörper des Plasmas auftreten. Nicht weniger bedeutungsvoll scheinen ihre *qualitativen* Wandlungen zu sein. Es sei hier nur an die verschiedene Aussalzbarkeit der einzelnen Phasen hingewiesen, die ebenso große Differenzen aufweist, wie sie oben bezüglich der Mengenverhältnisse beschrieben wurden (*W. Starlinger*). Nach den Untersuchungen von *Salén* im Dunkelfelde sind die Fibrinogenkomplexe — im Einklang mit der Theorie von *Herzfeld* und *Klinger* — sehr groß, die Albuminkomplexe dagegen im Verhältnis zu ihnen anscheinend sehr klein. Es ist daher anzunehmen, daß die verschiedenen Plasmen, die ganz wechselnde Mengen dieser Gruppen enthalten, auch einzelne voneinander abweichende Eigenschaften besitzen dürften. Wir sind zwar in diesem Punkte erst am Anfang unserer Kenntnisse, doch lassen schon die bisherigen Erfahrungen erkennen, daß hier ein Grundproblem für alle Organismen vorliegt, das für die verschiedensten pathologischen Prozesse von weittragender Bedeutung ist. Hier seien nur wenige Andeutungen gestattet, die zeigen sollen, wie verschieden sich die Plasmen verhalten. Bei grober Dispersität steigt das Wasserbindungsvermögen der Eiweißkörper (*A. Frisch*), dagegen sinkt das Bindungsvermögen für verschiedene Farbstoffe, wodurch es zu beschleunigter Ausscheidung derselben aus dem Organismus kommt (*Breitner* und *Fritz Starlinger*). *v. Öttingen* sah bei Strukturverschiebungen des Plasmas Änderungen seiner Gerinnbarkeit durch Schlangengifte und Kalksalze, Verschiebungen der Bakterienagglutination, der hämolytischen Serumwirkung, der kobragiftaktivierenden Wirkung des Serums sowie ein geändertes Verhalten der Plasma-Bromsilberlösungen. Auch die verschiedenen Farbenumschläge, die *Dold* beim Erhitzen von Seren beobachtete, dürften mit dem physikalisch-chemischen Verhalten der Eiweißkörper in Beziehung stehen[1]). — Diese Veränderungen scheinen aber nicht nur für die Humoralpathologie von Bedeutung zu sein, sondern dürften auch auf manche Erscheinungen der Zellularpathologie ein neues Licht werfen. In diese Richtung deuten u. a. die Ergebnisse der Untersuchungen von *Fritz*

---

[1]) Hierher gehört endlich die Beobachtung von *Weltmann* und *Loewenstein*, daß für die Nachweisbarkeit des Urobilins im Serum die Eiweißstruktur von Bedeutung ist. Bei grobdispersem Eiweiß ist der Nachweis leichter möglich als bei feiner Verteilung.

*Starlinger*, der bezüglich der Schilddrüse zu dem Schlusse kam, daß Veränderungen in der Funktion dieses Organes durch Schwankungen in der physikalisch-chemischen Struktur der Bluteiweißkörper bedingt sein können, da dadurch das Angebot an die Thyreoidea wechsele.

Trotzdem wir bereits früher kurz darauf hingewiesen haben, möchten wir auch hier nochmals zur Vermeidung von Mißverständnissen betonen, daß wir bei den Begriffen Fibrinogen, Globuline, Albumine das Hauptgewicht nicht so sehr auf chemische Unterschiede legen, sondern auf die verschiedene Größe dieser Komplexe, neben der selbstverständlich chemische Unterschiede auch eine bedeutende Rolle spielen, für unsere Betrachtungsweise aber noch wenig faßbar sind. In jeder dieser 3 Gruppen ist wohl eine große Anzahl verschiedener chemischer Individuen vorhanden, die aber dadurch, daß sie zu Komplexen annähernd gleicher Größenordnung zusammengetreten sind, gewisse physikalische Eigenschaften trotz verschiedenen Aufbaues gemeinsam haben.

Am Schlusse dieses Absatzes möge noch ein Beispiel gebracht werden, das zeigt, wie fein das Bluteiweißbild auf Infekte reagiert.

| | 13. III. 22 gesund | 9. V. 22 gesund | 5. VII. 22 leichter Infekt | 20. II. 23 gesund | 4. IX. 23 erkrankt |
|---|---|---|---|---|---|
| Fibrinogen | 0,19 | 0,13 | 0,32 | 0,13 | 0,13 |
| Globuline | ? | 0,78 | 2,75 | ? | 3,12 |
| Albumine | ? | 7,05 | 5,12 | ? | 5,10 |
| Gesamteiweiß | 8,56 | 7,96 | 8,19 | 7,81 | 8,35 |
| Verh. d. Eiweißk. | ? | 1,6 : 9,9 : 88,6 | 3,8 : 33,55 : 62,65 | ? | 1,5 : 37,4 : 61,1 |
| Senkungsmittelwert | 364 Min. | 335 Min. | 336 Min. | 419 Min. | 683 Min. |
| Albuminurie | 0 | 0 | Spur | 0 | 0,015 |

Man sieht deutlich die Verschiebung des Bluteiweißbildes bei einer leichten Erkrankung, die nur 2 Tage dauerte und mit subfebrilen Temperaturen einherging. Noch bemerkenswerter aber ist die Verschiebung des Bluteiweißbildes bei der letzten Untersuchung, während welcher eine hämatogene tuberkulöse Dissemination bestand. Während der Untersuchung dürfte nach dem Ausfall der Trichloressigsäureprobe eine Bilirubinämie vorgelegen haben. Es ist diese Untersuchung demnach ein Beispiel einer Fibrinogenolyse infolge einer hepatalen Schädigung, wie dies eingangs dieses Kapitels beschrieben wurde. Lehrreich ist es, wie trotz des gleichbleibenden Fibrinogengehaltes die Menge der Globuline im Vergleich zu den früheren Beobachtungen zugenommen hat, während die Menge der Albumine sank. Ob die Verlängerung des Senkungsmittelwertes mit dieser Fibrinogenolyse zusammenhängt, läßt

deshalb nicht mit Sicherheit sagen, da wir in diesem Falle keine fortlaufenden Erythrocytenzählungen gemacht haben. Eine einmalige Untersuchung zeigte eine leichte Polycythämie.

Auf die Frage über die Beziehungen des Zellzerfalles zur Verschiebung des Bluteiweißbildes kann hier nicht eingegangen werden, da bei ihrer Erörterung unser Thema weit überschritten werden müßte.

### *II. Das Bluteiweißbild bei Nephritis und Nephrose.*

In unserer vorausgehenden Mitteilung haben wir bereits eine Anzahl von Bluteiweißbildern bei Nierenkranken veröffentlicht und möchten diese Befunde hier so weit ergänzen, daß über das Gesetzmäßige dieser Veränderungen kein Zweifel mehr sein kann. Dies scheint uns deshalb angezeigt, weil die Verschiebung des Bluteiweißbildes nach unserer Auffassung mit einzelnen klinischen Symptomen der Nierenerkrankungen in enger Beziehung steht. Eine teilweise Bestätigung unserer Befunde wurde in der Zwischenzeit durch eine Arbeit von *Rusznyák*, *Barát* und *Kürthy* erbracht, die auf nephelometrischem Wege fanden, daß die größten Abweichungen des Fibrinogengehaltes bei ödematösen Nierenkranken zu beobachten seien, da bei diesen das Fibrinogen mehr als den vierten Teil des Gesamteiweißes bilden könne, während es in der Norm nur etwa 5% beträgt[1]).

Wir überblicken gegenwärtig ungefähr 80 Bluteiweißbilder von Nierenkranken, von denen etwa 50 in der vorausgegangenen und der vorliegenden Mitteilung etwas ausführlicher veröffentlicht wurden und wir müssen uns nun die Frage stellen, ob die theoretischen Überlegungen, die wir uns über den Zusammenhang zwischen Albuminurie und dem physikalisch-chemischen Verhalten der Eiweißkörper des Plasmas gemacht haben, sich an diesem Material objektiv erhärten lassen. Es ist demnach folgender Satz zu beweisen: *Die Höhe der Albuminurie bei Nierenkranken steht in einer Beziehung zu dem Verhalten und der Verteilung der Eiweißkörper des Blutplasmas.* Betrachten wir zunächst die Fälle, nach dem absoluten Fibrinogengehalt des Plasmas geordnet und stellen zu diesem Zwecke die Kranken mit den niedersten Fibrinogenwerten jenen gegenüber, welche die höchsten aufweisen.

[1]) Diese Zahl ist nach unserer Methodik für Normalfälle zu hoch. 20 von uns Untersuchte Gesunde ergaben als Mittelwert 2,28% der Gesamteiweißkörper des Plasmas als Fibrinogen. Der höchste bei einem Gesunden gefundene Wert betrug 3,2% und fand sich bei einer menstruierenden Frau. Fälle, die 5% Fibrinogen, auf das Gesamteiweiß berechnet, aufwiesen, zeigten bereits hinsichtlich des Verhältnisses der Globuline zu den Albuminen und bezüglich des Senkungsmittelwertes deutlich pathologische Verhältnisse. Man vergleiche dazu die Tabellen.

Tabelle I.

| Nr. | Fg. | Gl. | Al. | Ges. Eiw. | Verhältnis der E.W.K. % | RN. | SMW. | Albuminurie | Cl | (NH) CO | $NH_3$ | Diagnose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,40 | 5,04 | 0,27 | 5,71 | 7,0 : 88,3 : 4,7 | 44 | 28 | 1.14 | 0.68 | 1,385 | 0,068 | Maligne Nephrosklerose, Retinitis albuminurica |
| 2 | 0,59 | 2,79 | 2,28 | 5,66 | 10,4 : 49,3 : 40,3 | — | 17 | 0,3? | — | — | — | Nephrotischer Symptomenkomplex im Anschluß an akute Nephritis |
| 3 | 0,40 | 5,33 | 0,28 | 6,01 | 6,6 : 88,5 : 4,9 | 30 | 22 | 3,5 | 0,91 | 1.361 | — | Amyloidnephrose (ödematös) |
| 4a[1]) | 0,44 | 4,92 | 4,02 | 9,38 | 4,7 : 52,7 : 42,6 | — | — | — | — | — | — | Nephritis chron. sec. stadii |
| 4b | 0,57 | 7,11 | 3,05 | 10,73 | 5,3 : 66,2 : 28,5 | 38 | — | 1,50 | — | — | — | (Nephritis chron. sec. stadii) |
| 5 | 0,43 | 2,11 | 6,32 | 8,86 | 4,9 : 23,8 : 71,3 | 36 | — | 0,075 | — | — | — | Nephritis chron. tert. stad., Retinitis alb. |
| 6 | 0,20 | 1,22 | 4,90 | 6,32 | 3,2 : 19,3 : 77,5 | 60 | — | Spur | — | — | — | Nephritis acuta haemorrh. post impetig. (fere analbuminurica)[3]) |
| 7a[2]) | 0,66 | — | — | 9,09 | — | 204 | — | 0,25 | 0,31 | 0,70 | — | Nephritis chron. III. stadii |
| 7b | 0,74 | 3,31 | 2,70 | 6,75 | 11,0 : 49,0 : 40,0 | — | 14 | 0,15 | — | — | — | (Nephritis chron. III. stadii) |
| 7c | 0,65 | 3,38 | 2,76 | 6,79 | 9,6 : 49,7 : 40,7 | 32 | — | 0,20 | — | — | — | (Nephritis chron. III. stadii) |
| 8 | 0,26 | 2,41 | 5,61 | 8,28 | 3,1 : 29,2 : 67,7 | 36 | — | 0,025 | — | — | — | Nephritis chron. III. stad., Haemorrhagia cerebri |
| 9 | 0,66 | 2,46 | 3,01 | 6,03 | 11,0 : 39,0 : 50,0 | 62 | 12 | 0,787 | 0,30 | 1,023 | — | Eklamptische Urämie (ante exitum) |
| 10 | 0,58 | 1,18 | 6,69 | 8,45 | 6,8 : 13,9 : 79,3 | 236 | 15 | — | — | — | — | Stille Urämie (nach intravenöser Kolloidtherapie) |
| 11 | 0,30 | 2,33 | 5,43 | 8,06 | 3,7 : 28,9 : 67,4 | 32 | 83 | 0,04 | — | — | — | Nephritis acuta, Lues II |
| 12 | 0,74 | — | — | 9,83 | — | 36 | 19 | 0,23 | 0,99 | — | — | Nephritis chron. II. stad. |
| 13 | 0,43 | — | — | 7,07 | — | 56 | 70 | 0,3 | 1,4 | 1,031 | 0,027 | Nephrose (ödemfrei), Lues latens |
| 14 | 0,44 | — | — | 5,99 | — | 20 | 72 | 0,61 | 1,0 | — | 0,037 | Herdförmige Nephritis nach Mastitis, nephrotischer Symptomenkomplex |
| 15 | 0,40 | — | — | 6,08 | — | 130 | 12 | 0,65 | 0,25 | 1,55 | 0,025 | Amyloidnephrose |
| 16 | 0,38 | — | — | 7,3 | — | — | 341 | 0,18 | 0,87 | 0,144 | 0,035 | Arteriosclerosis, Nephritis chron. |
| 17 | 0,45 | — | — | 8,04 | — | 34 | 31 | 0,4 | — | — | — | Lipoidnephrose |
| 18 | 0,59 | — | — | 9,63 | — | — | 27 | 0,35 | — | — | — | Maligne Nephrosklerose, Retinitis alb. |
| 19 | 0,42 | — | — | 7,58 | — | — | 147 | 1,0 | 0,65 | 2,82 | — | Nephritis chron. III. stad. |
| 20 | 0,36 | 0 | 7,68 | 8,04 | 4,5 : 0 : 95,5 | 87 | — | 0,09 | 0,8 | 0,48 | — | Akute Herdnephritis |
| 21 | 0,96 | 3,59 | 2,20 | 6,75 | 14,2 : 53,2 : 32,6 | 45 | — | >1,6 | — | 1,09 | — | Nephritis mit starkem nephrotischen Einschlag. (Lipoide +) |

[1]) 4a am 7. VII., 4b am 4. IX. 1923 untersucht. [2]) 7a am 12. V., 7b am 12. VI., 7c am 15. VI. 1923 untersucht.

[3]) Zur Diagnose siehe Anmerkung S. 433.

| *Fibrinogen* (g %) | *Albuminurie* (g %) |
|---|---|
| a) 0,17—0,27 | 0 [4 mal[1]]; Spur (3 mal); 0,025; 0,39. |
| b) 0,8 —1,19 | 0,5; 0,74; 0,913; 1,1; 1,23; 1,37; 1,38; 1,49; 1,6; 1,78. |

Wir sehen also bei 9 Nierenkranken mit normalen absoluten Fibrinogenzahlen nur einmal eine etwas höhergradige Albuminurie. Daß dieser Fall aber nicht als gänzlich normal bezüglich seines Bluteiweißbildes aufgefaßt werden darf, geht schon daraus hervor, daß er einen Senkungsmittelwert von nur 19 Min. hatte, weshalb hier wahrscheinlich eine sog. Fibrinogenolyse vorliegen dürfte. Ganz anders aber ist das Bild der Albuminurie bei den 19 Kranken mit hohen Fibrinogenwerten. Die Eiweißausscheidungen schwanken zwischen 5 und 17,8 g $^0/_{00}$, zeigen also ausnahmslos hohe Werte.

Zu einem ähnlichen Schlusse kommt man, wenn man das relative Verhältnis der Globuline zu den Albuminen und die Stärke der Albuminurie miteinander vergleicht. Wir verfügen diesbezüglich über 19 Fälle.

| *Globuline zu den Albuminen* | *Albuminurie* (g %) |
|---|---|
| 0 : 100 bis 40 : 60 | Spur; 0,025; 0,03; 0,04; 0,075; 0,09; 0,11. |
| 40 : 60 bis 80 : 20 | 0,15; 0,17; 0,2; 0,28; 0,3 ?; 0,787; 1,5[2]); 1,61[3]); 1,6[4]). |
| 80 : 20 bis 100 : 0 | 1,14; 1,78; 3,5. |

Wir sehen also durchwegs bei den hohen relativen Globulinwerten starke Albuminurien.

Zu einer ähnlichen Einteilung kommt man, wenn man die Fälle nach dem absoluten Albumingehalt in Gruppen teilt.

| *Serumalbumine* (g %) | *Albuminurie* (g %) |
|---|---|
| 7,68 bis 4,90 | Spur: 0,05; 0,03; 0,04; 0,075; 0,09; 0,15; 0,17; 0,19. |
| 3,39 bis 2,60 | 0,2; 0,28; 0,31; 0,54; 0,78; 0,79. |
| 2,28 bis 0,27 | 0,3 ?; 1,14; 1,6; 1,78; 3,5. |

Man kommt demnach bei dieser Zusammenstellung zu dem Schlusse, daß, je geringer die absolute Menge der Albumine im Plasma ist, desto stärker die Albuminurien ausgesprochen sind.

Überblickt man das gesamte Material, so glauben wir folgern zu können, daß unsere Vermutung über den Zusammenhang von Verschiebung des Bluteiweißbildes und Albuminurie bei Nephritis und Nephrose volle Berechtigung hat.

---

[1]) Es könnte nur an der Hand ausführlicher Krankengeschichten bewiesen werden, daß es sich in diesen Fällen tatsächlich um Nierenerkrankungen handelte; dazu fehlt aber hier der Raum. Die ausführliche Veröffentlichung der Krankengeschichten ist in einer zusammenfassenden Schlußarbeit geplant.

[2]) 70 : 30. [3]) 60 : 40. [4]) 62 : 38.

### *III. Das Bluteiweißbild bei lordotischer Albuminurie.*

Viele klinische Beobachtungen weisen darauf hin, daß die lordotische Albuminurie sich von der nephritischen Eiweißausscheidung strenge differenziert und es ergab sich daraus für uns die Frage, ob bei lordotischer Albuminurie ebenfalls im Bluteiweißbilde Veränderungen auftreten. Die lordotische Albuminurie wird bekanntlich meist auf Stauungsvorgänge in der Niere bzw. in der Vena renalis zurückgeführt und es war daher von vornherein möglich, daß der gesamte Organismus von der Lordose kaum oder gar nicht in Mitleidenschaft gezogen werde. Andererseits aber sind fließende Übergänge von lordotischer Albuminurie und schwerer Nierenschädigung bekannt. Es sei hier nur an die Befunde von *Steyskal*, sowie an den läsionellen Typus der lordotischen Albuminurie nach *H. Pollitzer* erinnert. Auch die Befunde von *R. Bauer* und *Habetin*, die mittels der Ambardmethodik bei mehreren Fällen von lordotischer Albuminurie Störungen der Gefäßfunktion nachweisen konnten, sprechen im gleichen Sinne. *Nyiri* dagegen fand bei zwei Orthostatikern einen annähernd normalen Ausfall der Thiosulfatprobe.

Wir möchten zunächst unsere Befunde in tabellarischer Form bringen. (Siehe nebenstehende Tabelle.)

Wenn wir die nebenstehenden 8 Fälle, in denen es uns gelang, durch Knien mit lordosiertem Rücken eine Albuminurie zu erzeugen, bezüglich ihres Bluteiweißbildes betrachten, so sehen wir folgendes: Bei keinem der Kranken ist das Bluteiweißbild hochgradig verändert, etwa die Hälfte der Fälle zeigt vollkommen normale Verhältnisse, bei der anderen Hälfte dagegen sehen wir eine leichte Neigung zur Vergröberung der Dispersität. Weiters ist kein Parallelismus zwischen dem Auftreten von Eiweiß im Harn und der Vermehrung des Fibrinogens im Plasma zu finden, wie dies bei den Nierenkranken nach den oben ausgeführten Befunden der Fall ist. Wenn wir diese Gesetzmäßigkeiten bei der lordotischen Albuminurie vermissen, so ergibt sich die Frage, ob nicht diese anderen Gesetzen folgt wie die Eiweißausscheidung der Nierenkranken. Wir müßten annehmen, daß bei den Nephrosen und Nephritiden eine Veränderung des gesamten Körpers vorliegt, von der die Nierenerkrankung nur einen Teil darstellt, daß bei der lordotischen Albuminurie dagegen keine Störung des gesamten Organismus bestehe, sondern nur eine Läsion der Niere selbst, die den übrigen Körper mehr oder weniger unbeeinflußt läßt. Diese Vorstellung deckt sich auch vollkommen mit allen experimentellen Tatsachen, namentlich mit den von *Jehle* erhobenen, der die lordotische Albuminurie bekanntlich als eine Folge der Blutstauung in der Vena renalis auffaßt.

Es ergibt sich für unsere Betrachtungsweise dadurch die Frage, ob die Schwankungen in der Zusammensetzung des Bluteiweißbildes bei Kranken mit lordotischer Albuminurie überhaupt mit dem Auftreten

Tabelle II.

| Nr. | Versuchszeit | Gekniet | Fg. | Gl. | Alb. | Ges. Eiw. | Verhältnis der Eiweißkörper % | RN. | SMW. | Harn-Eiw. | Essigsäure-körp. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 8 Uhr 49 Min. | 9 Uhr 2 Min. bis 9 Uhr 17 Min. | 0,21 | — | — | 8,94 | 2,3: | — | 118 | 0 | 0 |
| | 9 Uhr 18 Min. | | 0,12 | — | — | 9,24 | 1,3: | — | 114 | ++ | + |
| 2a[1] | 8 Uhr 12 Min. | 8 Uhr 40 Min. bis 8 Uhr 55 Min. | 0,31 | — | — | 8,37 | 3,7: | — | — | ∓ | ∓ |
| | 8 Uhr 56 Min. | | 0,32 | — | — | 8,64 | 3,7: | — | — | ++ | + |
| 2b | 8 Uhr 50 Min. | 9 Uhr 15 Min. bis 9 Uhr 30 Min. | 0,17 | — | — | 8,56 | 1,9: | — | 243 | 0 | 0 |
| | 9 Uhr 32 Min. | | 0,16 | — | — | 8,65 | 1,8: | — | 245 | ++++ | ± |
| 3 | 9 Uhr | 9 Uhr 19 Min. bis 9 Uhr 34 Min. | 0,25 | 1,56 | 6,25 | 8,06 | 3,1:19,3:77,6 | — | — | ∓ | — |
| | 9 Uhr 35 Min. | | 0,21 | 1,67 | 6,68 | 8,56 | 2,4:19,5:78,1 | — | — | 0,45 | — |
| 4 | 10 Uhr 14 Min. | 11 Uhr 19 Min. bis 11 Uhr 34 Min. | 0,24 | — | — | 7,85 | 3,0: | — | — | 0,076 | ? |
| | 11 Uhr 36 Min. | | 0,39 | — | — | 8,02 | 4,8: | — | — | 0,283 | ? |
| 5 | 8 Uhr 39 Min. | 9 Uhr 5 Min. bis 9 Uhr 20 Min. | 0,28 | 3,27 | 4,92 | 8,47 | 3,3:38,6:58,1 | 32 | 216 | 0 | ? |
| | 9 Uhr 47 Min. | | 0,33 | 3,52 | 5,27 | 9,12 | 3,6:38,6:57,8 | | 203 | 0,112 | ? |
| 6 | 10 Uhr 15 Min. | 10 Uhr 57 Min. bis 11 Uhr 10 Min. | 0,24 | 1,27 | 7,22 | 8,73 | 2,7:14,5:82,8 | 34 | — | + | + |
| | 11 Uhr 10 Min. | | 0,28 | 2,22 | 6,66 | 9,16 | 3,0:24,2:72,8 | | — | ++ | + |
| 7 | 9 Uhr 32 Min. | 9 Uhr 50 Min. bis 10 Uhr 15 Min. | 0,32 | 0,80 | 7,22 | 8,34 | 3,8: 9,6:86,6 | 38 | — | 0 | 0 |
| | 10 Uhr 14 Min. | | 0,20 | 1,27 | 7,20 | 8,67 | 2,3:14,6:83,1 | | — | + | ± |
| | 7 Uhr 6 Min. | 7 Uhr 35 Min. bis 7 Uhr 50 Min. | 0,30 | 1,72 | 5,16 | 7,18 | 4,2:23,9:71,9 | — | — | ∓ | ± |
| | 8 Uhr 2 Min. | | 0,39 | 2,70 | 4,72 | 7,81 | 4,9:34,6:61,5 | — | — | 0,023 | ± |

[1]) 2a am 1. IV., 2b am 5. IV. 23 untersucht.

der Eiweißausscheidung etwas zu tun haben oder ob sie von ihr völlig unabhängig sind. Die Antwort darauf wurde uns dadurch ermöglicht, daß wir bei 5 Versuchen durch Knien keine Albuminurie erzielen konnten, trotzdem es sich um Menschen handelte, die einen oder mehrere Tage vorher auf den gleichen Versuch mit Eiweißausscheidung geantwortet hatten. Die Tab. III zeigt die bei diesen Kranken erhobenen Befunde.

Tabelle III.

| Nr. | Versuchszeit | Gekniet | Fg. | Gl. | Alb. | Ges. Eiw. | Verhältnis der Eiweißkörper % | RN. | SMW. | Harn-Eiw. | Essig-säure-körp |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 8 Uhr 56 Min. | 9 Uhr 20 Min. bis 9 Uhr 30 Min. | 0,28 | — | — | 8,00 | 3,5 : | — | — | 0 | 0 |
| | 9 Uhr 49 Min. | | 0,23 | — | — | 8,32 | 2,7 : | — | — | 0 | 0 |
| 2 | 7 Uhr 43 Min. | 8 Uhr bis 8 Uhr 15 Min. | 0,31 | 3,27 | 5,91 | 8,49 | 3,6 : 38,5 : 57,9 | — | — | 0 | 0 |
| | 8 Uhr 20 Min. | | 0,13 | 2,39 | 6,47 | 8,99 | 1,4 : 26,6 : 72,0 | — | — | 0 | 0 |
| 3 | 9 Uhr 34 Min. | 10 Uhr bis 10 Uhr 14 Min. | 0,27 | 4,205 | 4,205 | 8,68 | 3,1 : 48,45 : 48,45 | — | 102 | 0 | 0 |
| | 10 Uhr 15 Min. | | 0,24 | 3,49 | 5,24 | 8,97 | 2,7 : 38,9 : 58,4 | — | — | 0 | 0 |
| 4 | 7 Uhr 35 Min. | 1/2 Std. Bewegung | 0,28 | — | — | 7,37 | 3,8 : | — | — | Spur | ? |
| | 9 Uhr 54 Min. | 1/4 Std. gekniet | 0,28 | — | — | 7,44 | 3,8 : | — | 310 | Spur | ? |
| 5 | 9 Uhr 15 Min. | 1 Std. Bewegung | 0,26 | — | — | 8,69 | 3,0 : | — | 85 | 0 | ? |
| | 10 Uhr 47 Min. | | 0,26 | — | — | 8,69 | 3,0 : | — | 78 | 0 | ? |

Wir sehen bei diesen Fällen ähnliche Schwankungen des Fibrinogens wie in Tab. II, allerdings immer im Sinne einer feineren Verteilung der Eiweißkörper im Anschluß an das Knien. Da aber in Tab. II die Versuche 1, 2b, 3 und 7 bei gleichsinnigem Verhalten des Bluteiweißes ein Auftreten von Albuminurie ergaben, glauben wir uns zu dem Schlusse berechtigt, daß bei lordotischer Albuminurie im Anschluß an das Knien Schwankungen des Bluteiweißes auftreten können, die nichts mit Veränderungen der Eiweißausscheidung zu tun haben. Allerdings läßt sich auf Grund unseres kleinen Materiales nicht sagen, ob diese Anschauung für alle Fälle gilt, denn wir sehen bei den Versuchen 4, 5 und 8 (Tab. II) übernormale Fibrinogenwerte und ein Schwanken des Bluteiweißbildes ähnlich jenem, das wir bei den nephritischen Albuminurien zur Zeit der Verstärkung der Eiweißausscheidung kennengelernt haben. Es wäre an einem größeren Material zu prüfen, ob ein solches Verhalten nicht dem sog. läsionellen Typus der lordotischen Albuminurie entsprechen könnte.

Wir wissen ja, daß bei dieser Erkrankungsform einerseits ein Infekt mit folgender Schädigung der Niere angenommen wird, andererseits aber, daß dabei auch lokale Stauung in der Niere eine Rolle spielen dürfte. Einige Beobachtungen an Normalen lassen es uns weiter wahrscheinlich erscheinen, daß bei Menschen mit lordotischer Albuminurie unter dem Einfluß der Bedingungen des täglichen Lebens stärkere Schwankungen des Bluteiweißbildes auftreten als bei vollkommen normalen Menschen. Systematische Untersuchungen über diesen Punkt haben wir allerdings bisher noch nicht machen können.

Weiter möchten wir hier noch über einen Fall von Eiweißausscheidung nach Bestrahlung der Lendengegend eines Kranken mit künstlicher Höhensonne berichten, ähnlich wie dies *Faber* beschrieben hat. Bei einem jugendlichen Kranken, der auf körperliche Bewegung keine Eiweißausscheidung zeigte, wurde das Bluteiweißbild untersucht. Es kann in diesem Fall allerdings nicht vollkommen ausgeschaltet werden, daß die Lordosierung des Kranken, wie dies *Dotzel* beschrieben hat, bei der Albuminurie eine Rolle spielte, da der entsprechende Kontrollversuch nicht angestellt wurde.

| Zeit der Blutabnahmen | 8 Uhr 57 Min. | 10 Uhr 6 Min. | 11 Uhr 41 Min. |
|---|---|---|---|
| Fibrinogen | 0,09 | 0,19 | 0,10 |
| Globuline | 1,26 | 1,30 | 1,77 |
| Albumine | 7,17 | 7,39 | 7,07 |
| Gesamteiweiß | 8,52 | 8,86 | 8,94 |
| Proz. Verhältnis der Eiweißkörper | 1,0 : 14,8 : 84,2 | 2,1 : 14,6 : 83,3 | 1,1 : 19,8 : 79,1 |
| Albuminurie | 0 | 0 | ++++ |

Bestrahlung von 9 Uhr 25 Min. bis 9 Uhr 33 Min.

Wir können den Inhalt dieses Kapitels dahin zusammenfassen, daß es Eiweißausscheidungen gibt, die nicht mit Veränderungen des Bluteiweißbildes einhergehen und wahrscheinlich rein renal bedingt sind.

### *IV. Bluteiweißbild bei Stauungsalbuminurie.*

Bei Durchsicht der Protokolle zeigte es sich, daß die bisher untersuchten Stauungsalbuminurien einige gemeinsame Züge aufweisen, weshalb wir unsere Befunde über diese Erkrankung in der folgenden Tabelle zusammenfassen möchten. Aus äußeren Gründen mußten wir uns bisher auf eine geringe Zahl von Fällen beschränken.

Tabelle IV.

| Nr. | Datum | Fg. | Gl. | Alb. | Ges.-Eiw. | Verhältnis der Eiweißkörper % | SMW. | Albuminurie | Anmerkung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 6. III. 22 | 0,41 | — | — | 7,31 | 5,6 : | 279 | 0,372 | Mitralinsuff. und Stenose, Stauungsniere autopt. festgestellt. |
| 2 | 17. III. 22 | 0,22 | — | — | 7,20 | 3,0 : | 123 | Spur | Myodeg. cordis, Stauungsniere autoptisch festgestellt. |
| 3 | 5. IV. 23 | 0,37 | — | — | 8,75 | 4,2 : | 62 | ? | Mitralinsuff. und Stenose, Stauungsniere. |
| 4 | 21. XI. 22 | 0,58 | — | — | 8,30 | 6,9 : | 29 | 0,2 | Myodeg. cordis, Arteriosclerosis, Diabetes melitus, Stauungsniere. |
| 5 a | 31. VIII. 22 | 0,49 | 2,16 | 5,04 | 7,65 | 6,4 : 28,2 : 65,4 | — | 0,008 | Myodeg. cordis, Stauungsniere. |
| 5 b | 1. IX. 23 | 0,39 | 2,14 | 5,49 | 8,02 | 4,9 : 26,7 : 68,4 | — | 0 | Stauung unter Liegen und Flüssigkeitsbeschränkung geringer. |
| 5 c | 5. IX. 23 | 0,54 | 2,08 | 5,34 | 7,96 | 6,8 : 26,1 : 67,1 | — | 0,012 | Stärkere Arythmie, Dyspnöe höhergradig; etwas verwirrt. |
| 6 | 20. IX. 23 | 0,39 | 3,13 | 5,71 | 9,33 | 4,2 : 33,5 : 62,3 | — | 0,025 | Myocarditis, Mitralinsuff. Delirium cordis. |

Nach den in Tab. IV mitgeteilten Ergebnissen scheint es, daß auch bei der Stauungsalbuminurie eine Verschiebung des Bluteiweißbildes nach der grobdispersen Seite besteht, die allerdings geringfügiger sein dürfte als bei den Nephritiden. Da bei Fall 5 die Veränderungen des Bluteiweißes parallel mit den klinischen Erscheinungen der Stauung und der Albuminurie gingen, dürfte auch hier ein gewisser Zusammenhang zwischen Blutveränderung und Eiweißausscheidung bestehen. Es ist aber zur Klärung dieser Frage noch ein weit größeres Material notwendig.

### *V. Nierenhistologie und Bluteiweißbild.*

Die vergleichenden Untersuchungen von Nierengesunden und Nierenkranken ergaben, daß bei der ersten Gruppe ein Prozeß, der zur Linksverschiebung des Bluteiweißbildes führt — außer in extremen Fällen —, keine Albuminurie veranlaßt, daß aber bei der zweiten Gruppe eine gleichsinnige Veränderung des Plasmaeiweißes von einer Erhöhung der zur Zeit bestehenden Eiweißausscheidung begleitet ist. Der Unterschied der beiden Gruppen besteht offenbar darin, daß im zweiten Falle eine Nierenveränderung vorliegt, die im ersten fehlt. Unsere Methode dürfte nun die Möglichkeit geben, die Art dieser Veränderung, die bis-

her gänzlich unbekannt und durch zahlreiche Hypothesen verhüllt war, exakt zu analysieren. Die folgenden Zeilen stellen einen ersten Schritt in dieser Richtung dar und gehen von folgender Überlegung aus: Wenn jene Nierenkranken die höchsten Eiweißausscheidungen aufweisen, bei denen die Verteilung der Bluteiweißkörper am gröbsten ist, so kann dieser Zusammenhang darin bestehen, daß in der Nierenzelle eine ähnliche Veränderung der Eiweißkörper wie im Plasma stattfindet. Es könnte nun versucht werden, mit histologischen Methoden dieser angenommenen Alteration der Nierenzellen nachzugehen.

Wenn wir uns fragen, welche Analoga der Plasmaveränderung die Histologie in der Niere etwa aufzeigen könnte, so scheidet die Verschiebung des Globulin-Albumin-Verhältnisses von vornherein infolge der Unmöglichkeit, Globuline histo-chemisch zu erkennen, aus. Anders ist es vielleicht mit dem Fibrinogen. Wir können zwar nicht dieses, wohl aber sein Gel, das Fibrin, mit ziemlicher Sicherheit histologisch erkennen. Das oben dargelegte Problem spitzt sich also, bei der hier verwendeten Methodik, auf folgende Fragestellung zu: Läßt sich bei jenen Nierenerkrankungen, die eine ausgesprochene Verschiebung des Bluteiweißbildes aufweisen, ein Auftreten oder eine Vermehrung von Fibrin bzw. fibrinähnlicher Substanzen in der Niere erkennen?

Auf den Nachweis von Fibrin in der Niere ist von *Weigert* (1887) bis *Bohnenkamp* (1920) viel Arbeit verwendet worden. Ihre Ergebnisse können in folgender Weise präzisiert werden: Nach der *Weigert*schen Methode der Fibrindarstellung lassen sich in den Nieren zwei voneinander anscheinend differente Gebilde nachweisen. Das eine sind Fäden von den charakteristischen Eigenschaften des Fibrins, das andere tropfenartige Gebilde, deren chemische Beschaffenheit noch nicht einwandfrei geklärt ist. Diese Tropfen lassen sich nur bei einer bestimmten Modifikation der *Weigert*schen Färbung, die *Pfister* angegeben hat, schön darstellen.

*Fibrinfäden* finden sich zunächst bei akuten Glomerulonephritiden im Innern der Schlingen. Auch lagern sie sich nach *Omohri* an der Innenseite der Membrana propria dieser Schlingen ab, sie verschmelzen mit dieser Membran, die dabei eine Umwandlung („fibrinoide Degeneration") erfährt. Endlich finden sie sich auch im Kapselraum, wo sie deshalb eine für das Leben des betreffenden Individuums wichtige Rolle spielen, weil sie eine Verklebung der beiden Blätter einleiten können. Manchmal sieht man das feine Netzwerk aus dem Kapselraum in den Anfangsteil der Tubuli contorti I hineinragen. Über das weitere Schicksal dieser Gebilde im Inneren der Kanälchen ist in der Literatur wenig Sicheres zu finden. Nach unseren eigenen experimentellen Erfahrungen[1]), deren Darlegung uns allerdings zu weit von unserem Thema

[1]) Siehe auch Wien. klin. Wochenschr. 1922, Nr. 19: Über die Einwirkung einiger Diuretica auf das Fibrinogen.

führen würde, scheint es zweifellos, daß diese Fäden vom Harnstoff in Konzentrationen, wie sie im Harn täglich vorkommen, glatt gelöst werden. Weiters finden sich, allerdings selten, Fibrinfäden an Stellen, an denen sich Kanälchenepithelien von ihrer Grundmembran gelöst haben. Sie sind hier wahrscheinlich der Ausdruck eines Durchtrittes der Plasmaeiweißkörper durch diese Schichte. Wenn wir uns nun fragen, ob ein Parallelismus zwischen Verschiebung des Bluteiweißbildes und dem Auftreten dieser Fibrinfäden bei Nierenleiden besteht, so müssen wir dieses verneinen. Schon der eine Umstand spricht dagegen, daß wir bei Nephrosen nichts oder nur wenig von dieser Veränderung finden.

Die *tropfenförmigen Gebilde*, die nach *Pfister* darstellbar sind, treten vorwiegend in den Tubulusepithelien auf. Sie sind darin unregelmäßig gelagert, können bis zu Kerngröße anwachsen und das ganze Innere der Zellen erfüllen. Es scheint, daß sie am freien Rand der Zellen diese verlassen und ins Innere der Kanälchen zu gelangen vermögen. Hier treten sie in zylinderförmigen Gebilden zusammen, die sich anscheinend unter dem Einflusse des Harnes verändern und nun nicht mehr nach *Weigert* färbbar sind. *Fahr* sah solche Tropfen, zusammen mit fädigem Fibrin, gelegentlich auch an der Wandung der Glomeruluskapsel. Nach *Lubarsch* finden sich diese Tröpfchen bei den verschiedensten Nierenerkrankungen, während fädiges Fibrin nur bei frischen entzündlichen Prozessen vorkommt. Mit der normalen Mitochondrienbildung dürften diese Granula nichts zu tun haben, sondern chemisch eher dem Fibrin nahestehen.

Läßt sich nun ein strenger Parallelismus zwischen dem Auftreten dieser Tröpfchen in den Nierenzellen und der Albuminurie finden? Auch diese Frage muß verneint werden, wenn auch bei schweren Albuminurien fast stets eine sog. trübe Schwellung der Epithelien zu finden ist und bei diesem Zustande häufig die Tropfenbildung festgestellt werden kann. Wir haben einige Nieren von Kranken, bei denen eine hochgradige Verschiebung des Bluteiweißbildes und starke Albuminurie bestand, nach *Pfister* gefärbt und in ihnen zwar einzelne Epithelien gepfropft voll der geschilderten Granula gefunden, in der Mehrzahl der Zellen aber keine fibrinähnliche Substanzen nachweisen können, trotzdem die Differenzierung sicher nicht zu weit getrieben war. Wenn man nun überlegt, daß man in der Literatur mehrfach Fälle beschrieben findet, die wohl die geschilderte Granulation aufwiesen, aber keine Albuminurie hatten, und daß man andererseits auch bei den stärksten Albuminurien gelegentlich nicht allzu viele Zellen in der geschilderten Weise verändert findet, so scheint der vermutete Zusammenhang wenig wahrscheinlich.

Überblicken wir diese Bemerkungen, so können wir sie dahin präzisieren, daß sich ein Parallelismus zwischen Vermehrung des Fibrinogens

im Plasma und dem Auftreten von Substanzen in der Niere, die nach *Weigert* färbbar sind, nicht nachweisen läßt.

Die theoretischen Überlegungen, die an die in dieser Arbeit niedergelegten Beobachtungen geknüpft werden können, sollen in einem anderen Zusammenhange näher erörtert werden. Teilweise wurden sie bereits von *Kollert* in einer Abhandlung über das Wesen der Nephrosen besprochen.

## Literatur.

*Bauer* und *Habetin*, Zeitschr. f. Urol. **8**. — *Bohnenkamp*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **236**. — *Breitner* und *Fritz Starlinger*, im Erscheinen. — *Dold*, Klin. Wochenschr. 1922. — *Dotzel*, Münch. med. Wochenschr. 1917. — *Faber*, Münch. med. Wochenschr. 1917. — *Fahr*, Dtsch. Ges. f. Pathol. 1914. — *Frisch*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **56**. — *Groß*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **51**. — *Hedin*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **60**. — *Herzfeld* und *Klinger*, Biochem. Zeitschr. **83**. — *Kollert*, Zeitschr. f. klin. Med. **97**. — *Kollert* und *W. Starlinger*, Zeitschr. f. exp. Med. **30**. — *Lange*, Klin. Wochenschr. 1922. — *Nyiri*, Die Thiosulfatprobe. 1923. — *v. Oettingen*, Münch. med. Wochenschr. 1923. — *Omohri*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **234**. — *Pfister*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Suppl.-Bd. **7**. — *Pollitzer*, Ren juvenum. 1913. — *Rusznyák*, *Barát* und *Kürthy*, Klin. Wochenschr. 1923. — *Seyderhelm* und *Lampe*, Zeitschr. f. exp. Med. **35**. — *Salén*, Biochem. Zeitschr. **124**. — *Scheffer*, Klin. Wochenschr. 1923. — *Starlinger, Fritz*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **36**. — *Starlinger, Wilh.*, Klin. Wochenschr. 1923. — *Weigert*, Fortschr. d. Med. 1887. — *Weltmann* und *Löwenstein*, Wien. Arch. f. inn. Med. **6**.

(Aus dem Landkrankenhause Kassel.)

# Ein unter Symptomen schwerster Ruhr verlaufender Fall von Fleischvergiftung.

Von

Prof. Dr. **Rosenblath.**

*(Eingegangen am 14. November 1923.)*

Ein Blick in die Literatur der Fleischvergiftung zeigt ohne weiteres, daß sich ihre Kenntnis anders entwickelt hat als die der meisten anderen Krankheiten. Bei den letzteren stand klinisches und anatomisches Interesse oft für lange Zeit im Vordergrunde, während die ätiologische Erkenntnis nur langsam gedieh. Bei den meist gehäuft auftretenden Fleischvergiftungen dagegen machten sich die Gebote der öffentlichen Gesundheitspflege derart geltend, daß die Ätiologie eher geklärt wurde als die spezielle Pathologie. Nimmt man hinzu, daß die Leichen der Opfer der Fleischvergiftungen wohl meist für gerichtliche Sektionen beschlagnahmt werden, diese aber fast nur an bereits hochgradiger Fäulnis verfallenen Körpern ausgeführt werden, wodurch feinere Veränderungen besonders der Darmschleimhaut unkenntlich geworden sind, so ist es verständlich, daß wir zwar eine große Zahl von hygienischen und bakteriologischen Arbeiten über solche Fälle besitzen, daß aber klinische und noch mehr pathologisch-anatomische Untersuchungen spärlich sind. Finden sich doch in den ausführlichen monographischen Bearbeitungen von *Hübener*[1]) nur 6 Arbeiten erwähnt, welche Sektionsbefunde enthalten. Die kurze Mitteilung eines klinisch beobachteten und obduzierten Falles wird daher nicht überflüssig sein.

Nachdem schon seit Monaten dem Krankenhause Paratyphusfälle zugegangen waren, die sonst nur sehr spärlich hier beobachtet wurden, kam im September 1922 in Kassel eine Reihe von Nahrungsmittelvergiftungen vor, die teils durch den Genuß von Pferdefleisch teils durch solchen von Heringen hervorgerufen waren. Wie mir Herr Kreisarztassistent Dr. *Gundelach* freundlich mitteilte, erkrankten nach Genuß von Pferdefleisch, das aus ein und derselben Schlachterei stammte, im ganzen sieben Personen. Bei vieren verlief die Erkrankung leicht als Magenkatarrh. Zwei wurden in einem andern Krankenhause Kassels

[1]) Fleischvergiftungen und Paratyphusinfektionen. Jena 1910 und Die bakteriellen Nahrungsmittelvergiftungen. Ergebn. d. inn. Med. **9**. 1912.

behandelt und boten die Symptome eines Paratyphus. Der letzte und schwerste Fall kam in meine Behandlung.

Am Abend des 17. IX. wurde meiner Abteilung der 25jährige Nikolaus Wagner zugeführt, ein früher gesunder Mann, der im Felde nur Malaria durchgemacht hatte. Er hatte an demselben Tage für sich und 3 Kameraden das Frühstück aus Pferdefleisch bereitet und dabei einen Teil roh, den andern gebraten verzehrt. Seine Kameraden, die nur leicht erkrankten, hatten nur gebratenes Fleisch genossen. Am Mittag kam W. nach Hause, fühlte sich matt und hatte Leibschmerz. Gegen 6 Uhr abends traten Schüttelfrost auf, Erbrechen und reichliche Durchfälle, die bald blutig wurden. Die Leibschmerzen wurden heftiger.

Bei der Untersuchung war der Puls schlecht. Klares Sensorium. Klagen über Trockenheit im Munde und großes Mattigkeitsgefühl. Die *Zunge* trocken. *Lunge* und *Herz* ohne Befund. Der *Leib* eingesunken, überall druckempfindlich.

Peristaltik nicht sichtbar, auch keine Darmschlingen tastbar. Die Stühle dünn, nur schwach fäkulent riechend, von roter Farbe mit Schleimzügen durchsetzt, erfolgten sehr häufig und unter *Tenesmen*. *Mikroskopisch* bestanden sie fast nur aus roten und weißen Blutzellen.

Die *Pupillen* waren eng. Lichtreaktion wurde nur anfangs, später nicht mehr erzielt. Das *Kniephänomen* war nicht auslösbar.

Der *Urin* enthielt etwas Eiweiß und vereinzelte Nierenepithelien.

Die *Temperatur* hielt sich an diesem Abend und dem folgenden Tage etwas unter 39°. Am 19. sank sie ab.

Das Krankheitsbild blieb sich im ganzen gleich. Das Sensorium war bis zum Schluß klar und Pat. entschuldigte sich noch kurz vor dem Tode, daß er die Stühle, die er nicht halten konnte, unter sich ließ. Aussehen und mikroskopisches Verhalten war meist gleich. Einige Male nur wurde ein mehr fäkulenter und weniger blutiger Stuhl abgesetzt. Weder hier noch im hygienischen Institut Marburg ließen sich pathogene *Spaltpilze* daraus züchten.

Am 19. IX. trat der Tod ein.

Die am nächsten Tage ausgeführte *Sektion* ergab: *Herz* kontrahiert. Herzhöhlen mit festen Gerinnseln gefüllt. Perikard und Endokard unverändert. *Lungen* nur an einzelnen Stellen adhärent, überall lufthaltig. Bronchialdrüsen nicht geschwollen. *Milz* 17, 9, 4 cm, von gleichmäßiger, fester Konsistenz, blutreich. Die Zeichnung verwaschen. Die Follikel kaum kenntlich. In der Schleimhaut des *Magens* zahlreiche kleine Blutungen. Im *Duodenum* und *Jejunum* galliger Inhalt. Die Schleimhaut im oberen Dünndarm unverändert, im unteren *Ileum* gerötet. Die Follikel aber nur im untersten Teile etwas geschwollen und zwar die solitären mehr als die agminierten. Im *Kolon*, besonders im ascendens und transversum, die Schleimhaut augenscheinlich geschwollen, vielfach in Falten gelegt. Sie ist nirgends stärker gerötet, vielfach aber auf den Faltenhöhen grau, wie verätzt. Bei genauem Zusehen sind auch kleine Geschwüre mit anscheinend gallig imbibiertem Grunde erkennbar. Die mesenterialen *Drüsen* sind markig bis etwa kirschkerngroß geschwollen. Die Gallenwege sind frei. Die *Leber* auf dem Durchschnitt trüb, gelblich, mit verwaschener Läppchenzeichnung. Die *Nieren* auf dem Durchschnitt gleichmäßig gelblich. An *Gehirn* und *Rückenmark* nichts Auffallendes.

Bei der Sektion wurden mehrere Glycerinagarplatten mit Milzgewebe beimpft. Es wuchsen darauf zahlreiche Kolonien heran, die sich aber nur als Staphylokokken erwiesen.

Die *mikroskopische Untersuchung* der Leichenorgane ergab nun das Folgende. Präparate vom *Kolon* lassen nur selten eine vollkommen erhaltene Schleimhaut erkennen. Meist ist der oberflächliche Teil der Drüsenschicht unkenntlich ge-

worden. Manchmal sind hier die Drüsen durch eine kernreiche, manchmal durch eine homogene Schicht, die nur noch spärliche Kerne erkennen läßt, auseinander gedrängt. Die Fundusteile können dabei noch gut erhalten sein und lassen oft zahlreiche Mitosen der Epithelien erkennen. Öfter zerstören solche Nekrosen die ganze Drüsenschicht und reichen bis auf die Muscularis mucosae. Häufig sieht man an deren Stelle Geschwürsdefekte. In der Submucosa finden sich öfter herdweise kleinzellige Infiltrationen in der Umgebung der Gefäße. Hier und da machen die Bindegewebsbündel dieser Schicht einen gequollenen Eindruck. Von Bakterien finden sich in den oberflächlichen Schichten nur fleckweise Kokken oder Stäbchen. In Mucosa und Submucosa vereinzelt gramnegative Stäbchen. Nur in den geschwollenen Lymphdrüsen lassen sich die letzteren stellenweise in großer Zahl nachweisen.

Schleimhaut und Submucosa sind oft stark hyperämisch. Im Gebiet der Nekrosen und Geschwüre finden sich kleine Blutaustritte sowohl in das Gewebe als in die veränderten Drüsenschläuche. In diesen Hämorrhagien sind die Erythrocyten oft zusammengesintert oder körnig geworden und nehmen auch andere Farbentöne an als die in unveränderten Gefäßen liegenden. Auch innerhalb der Gefäße finden sich im Gebiet dieser Nekrosen oft thrombenartige Bildungen von zusammengesinterten roten Blutzellen.

In den *Nieren* finden sich neben ältern Veränderungen (einzelne verödete Glomeruli und solche mit streifiger Kapsel) Anzeichen des Zerfalles des Epithels in den gewundenen Harnkanälchen. In der *Leber* sind die Kerne des Pfortaderbindegewebes an vielen Stellen vermehrt, hier und da kleine Blutungen, manche Leberzellbalken undeutlich begrenzt und die Kerne schlecht darstellbar. Die *Milz* weist an den kleinen Arterien ausgeprägte Veränderungen auf und zwar sind es besonders die *Schlagadern* in den *Follikeln*, die verändert sind. An manchen sieht man eine hyaline Quellung, die Intima und media zu einer fast homogenen, nur noch von der erhaltenen Adventitia umgebenen Masse geformt hat, in der wechselnde Mengen von Kernen erkennbar sind. Öfters ist diese Masse zerfasert oder zerklüftet. Wenn das Endothel noch vorhanden ist, ist es meist abgehoben und steht manchmal noch durch protoplasmatische, hyaline Balken mit der degenerierten Gefäßwand in Verbindung. Die Elastica interna ist oft nicht gut erhalten sondern aufgefasert, verquollen oder in ihrer Kontinuität unterbrochen.

In den grauen Vordersäulen des *Rückenmarkes* fanden sich viele fortsatzlose Ganglienzellen, die *Nissl*schen Granula oft verklumpt und die Kerne oft schlecht darstellbar.

Die beschriebene Beobachtung lehrt also zunächst, daß die Fleischvergiftung unter dem Bilde akutester Ruhr verlaufen kann. Klinisch war sie besonders durch die charakteristischen Ruhrstühle gekennzeichnet. Auch anatomisch wie histologisch glich der Darm durchaus dem, was man bei der Bacillenruhr zu sehen bekommt. Trotzdem ist nach dem Gesagten wohl anzunehmen, daß eine Paratyphusinfektion vorlag.

Nach dem klinischen Verlauf wird die Fleischvergiftung jetzt meist in zwei Gruppen gegliedert, je nachdem die Symptome eines Typhus oder einer Gastroenteritis in den Vordergrund treten und bei der letzteren scheidet man die einfache Gastroenteritis von solcher mit choleraartigem Verlauf. Nicht selten findet man dann die Notiz, daß der Stuhl blutige

Beimengungen enthielt, während ich einen Bericht über typische Ruhrstühle nicht gefunden habe.

Anatomisch gleicht mein Fall am meisten dem von *Heller*[1]) beschriebenen. Eine schweizerische Massenerkrankung hatte 36 Personen befallen, von denen 4 starben und 3 seziert wurden. In einem Fall war der Befund negativ, im 2. die Darmschleimhaut geschwollen, blutreicher als normal und stellenweise von kleinen Blutungen durchsetzt. Die Follikel im unteren Darmabschnitt und die Mesenterialdrüsen waren ein wenig vergrößert. In dem letzten Falle aber fanden sich neben kleinen Blutungen und starker Schwellung der Darmschleimhaut in der oberen Hälfte des Dickdarms zahlreiche kleinere und größere Geschwüre, die im ganzen von unregelmäßiger Form waren, an vielen Stellen zusammenflossen und umfangreiche Defekte bildeten. Die Geschwürsränder waren scharf, nicht unterminiert. Die Milz war in keinem Fall geschwollen.

Über das klinische Verhalten wird nur gesagt, daß die Erkrankungen mit Frost, Fieber, Erbrechen, Koliken und unstillbaren Durchfällen einsetzten. „In schweren Fällen wurde das Krankheitsbild geradezu choleraartig." Demnach haben keine Ruhrstühle bestanden. Die Krankheitsdauer des Falles mit den schweren Darmveränderungen ist nicht angegeben. Da aber der negative anatomische Befund in dem ersten tödlichen Falle auf die kurze Krankheitsdauer von 4 Tagen bezogen wird, so ist anzunehmen, daß sie in demjenigen, der die schweren anatomischen Veränderungen darbot, länger war.

Abgesehen von diesem *Heller*schen Falle habe ich in der umfangreichen Literatur keinen, meiner Beobachtung vergleichbaren gefunden. Wohl wird die Neigung zu hämorrhagischen oder ulcerösen Prozessen wiederholt bei Fleischvergiftung und Paratyphuserkrankungen, so von *Rolly*[2]) hervorgehoben, aber meist fand sich der hämorrhagische Charakter mehr in den oberen Darmabschnitten und die Geschwüre beschränkten sich auf solche die isoliert oder nur in geringer Zahl im Kolon vorkamen und hier meist in der Nähe der Klappe.

Das klinische Bild einer äußerst akut verlaufenden Fleischvergiftung hatte also als anatomische Grundlage hauptsächlich eine schwere nekrotisierende Dickdarmentzündung mit Schwellung der Gekrösedrüsen. In beiden Organen fanden sich Stäbchen, die sehr wahrscheinlich der Paratyphusgruppe angehörten. Ebenso werden die leichten Veränderungen in Leber und Niere — in letzterem Organ waren außerdem Zeichen eines chronischen degenerativen Prozesses nachweisbar — auf die Fleischvergiftung bezogen werden müssen, während die hyaline Degeneration der intrafollikulären Milzarterien nach den von *Herxheimer*[3]) vor nicht langer Zeit gemachten Feststellungen hier wohl nicht herangezogen werden darf. Dagegen wird die Degeneration in der grauen Substanz des Rückenmarkes auf die terminale Erkrankung bezogen werden müssen und es ist anzunehmen, daß toxische Einflüsse auf das Zentralnervensystem sich schon klinisch in dem Verlust des Kniephänomens und der Pupillenstarre zu erkennen gaben.

---

[1]) Zentralbl. f. Bakteriol., Abt. I, Orig. **43**. 1907.

[2]) Dtsch. Arch. f. klin. Med. **87**. 1906.

[3]) Über das Verhalten der kleinen Gefäße der Milz. Berlin. klin. Wochenschr. 1917.

Das sind Symptome, die weder dem Typhus oder Paratyphus noch der Ruhr zukommen. Sie sind wohl nur als toxisch aufzufassen. Bei allen stürmisch verlaufenden Nahrungsmittelvergiftungen spielt ja die Intoxikation neben der Infektion eine große Rolle. Das ist wohl auch der Grund, weshalb die Bezeichnung Nahrungsmittelvergiftung sich erhalten hat, nachdem längst feststand, daß diese Erkrankungen letzthin auf den Genuß bakteriell infizierter Nahrungsmittel zurückzuführen sind. Die Zeit, welche in dem beschriebenen Falle zwischen der Aufnahme des Pferdefleisches und dem Ausbruch des schweren Leidens lag, war, wie ja oft in solchen Fällen, so kurz, daß man dieses Leiden nicht allein auf den bakteriellen Infekt beziehen kann. Will man mit *Trautmann*[1]) sagen, daß in solchen Fällen die Spaltpilze ihre Inkubation außerhalb des menschlichen Körpers, sei es in dem Schlachttier, von dem das infizierte Fleisch stammte, sei es in dem durch die Schlachtung gewonnenen Fleisch durchgemacht haben — womit der Sprachgebrauch etwas gewaltsam umgeprägt wird —, so darf man dabei jedenfalls nicht nur an die Vermehrung der pathogenen Spaltpilze denken. Mit der infizierten Nahrung aufgenommene Toxine und Endotoxine werden von Bedeutung sein und um so deutlicher sich manifestieren je stürmischer die Erkrankung einsetzt und verläuft.

---

[1]) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **46**. 1904.

(Mitteilung aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität München.)

# Zur Chemie und Therapeutik der medizinischen Eisenpräparate auf Grund der neueren medizinischen und chemischen Forschungen.

Von

Prof. Dr. med. **Franz Fischler** und Prof. Dr. phil. et med. **Theodor Paul.**

*(Eingegangen am 12. November 1923.)*

## I. Allgemeines über Zweck und Ziel der Abhandlung.

Der Zweck der vorliegenden Arbeit ist in erster Linie die Aufstellung neuer Gesichtspunkte für die Anforderungen, die an die Eigenschaften der medizinischen Eisenpräparate unter Zugrundelegung der neueren medizinischen und chemischen Forschungen gestellt werden müssen. Die Ergebnisse der modernen physikalischen Chemie sowie der Kolloidchemie bedürfen hierbei besonderer Berücksichtigung. Gleichzeitig soll auch die Rolle des Eisens als Nährstoff gestreift werden. Zu einer solchen Arbeit lag um so mehr Anlaß vor, als unsere Kenntnisse sowohl auf medizinischem wie chemischem Gebiete in neuerer Zeit nicht unerheblich gefördert worden sind.

Diese Fortschritte beziehen sich zum Teil auf die Widerlegung früherer Annahmen über die Wirkung der Eisenmedikation, anderseits sind es Feststellungen, die in ausschlaggebender Weise unsere heutigen Anschauungen auf diesem Gebiete beeinflussen. So sei nur hervorgehoben, daß auch das in anorganischer Form verabreichte Eisen resorbiert wird und in den Geweben zu Synthesen Verwendung findet, daß es ferner höchst wahrscheinlich ist, daß jede Körperzelle Eisen zur Bildung eisenorganischer Verbindungen braucht, die vermutlich bei der Sauerstoffübertragung eine Rolle spielen[1]). Daraus geht unmittelbar die universelle Bedeutung des Eisens für den Stoff- und Energieaustausch im Körper hervor und schon aus diesem Grunde muß man dem Eisen als Nährstoff eine viel größere Bedeutung zuerkennen, als dies bislang geschieht. Dabei ist besonders zu berücksichtigen, daß nach neueren Untersuchungen aus den dem Körper innerlich verabreichten eisenorganischen Verbindungen infolge der tiefgreifenden Spaltung, welche die Nahrung im Magen-Darmkanal erfährt, Eisen in einfacher Bindungsform abgespalten wird.

---

[1]) *E. Abderhalden,* Lehrbuch der physiologischen Chemie. 5. Aufl. Teil II, S. 33. Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien 1923.

Die Erkenntnis, daß die Reaktionsfähigkeit der Eisenpräparate gegenüber den Körperflüssigkeiten, dem Protoplasma und den Geweben Hand in Hand mit der Fähigkeit des betreffenden Präparates geht, Eisenion zu bilden, gewährt ferner die Möglichkeit zu einer systematischen Einteilung der medizinischen Eisenpräparate hinsichtlich ihres chemischen Verhaltens und ihrer therapeutischen Wirkung. Daß endlich bei der Herstellung, Prüfung und Beurteilung der Arzneimittel viel mehr Gewicht auf chemische Zusammensetzung, Zustandsform, Zerteilungsgrad, Gehalt an wirksamen Bestandteilen, Veränderungen beim Aufbewahren und sonstige Eigenschaften gelegt werden muß, gilt besonders auch für die Eisenpräparate. Die hierauf beruhende ,,Normung"[1]) der Arzneimittel, die alles umfaßt, was für die Erzielung der maximalen therapeutischen Wirkung und für die Ausnützung eines Arzneimittels wesentlich ist, soll solchen Forderungen auch für die medizinischen Eisenpräparate weitgehend Rechnung tragen. Alle diese Feststellungen werden dazu beitragen, daß über die Form, in der das Eisen dem Körper als Medikament zugeführt werden muß, die Meinungen der Ärzte in Zukunft nicht mehr so weit auseinandergehen werden wie bisher.

Wenn in diesen kurzen programmatischen Ausführungen auch nur eine Orientierung über Zweck und Ziel der Abhandlung gegeben werden soll, die keineswegs erschöpfend sein kann, so ist sie doch notwendig, um einen Begriff von der Richtung und dem Umfange der vorliegenden Aufgabe zu ermöglichen. Die eigentliche Begründung und die Schlußfolgerungen, die sich aus dem biologischen und chemischen Verhalten des Eisens für die an die Eigenschaften der medizinischen Eisenpräparate zu stellenden Anforderungen ergeben, können nur aus einem eingehenden Studium der Entwicklung der Therapie und der Chemie hervorgehen. Zu diesem Zwecke soll zunächst ein kurzer geschichtlicher Rückblick über die Anwendung des Eisens in der Medizin sowie seine empirische und wissenschaftliche Grundlage gegeben werden.

## II. Geschichtlicher Rückblick über die Anwendung von Eisenpräparaten in der Medizin.

Die Anwendung des Eisens als Heilmittel reicht in die ältesten Zeiten zurück[2]). Zuerst waren allerlei abergläubische Vorstellungen dafür maßgebend, die sich namentlich an die geheimnisvollen Eigenschaften des Meteoreisens, des ,,Himmelseisens", knüpften, wie z. B. bei den Ägyptern. Aber auch bei den Griechen finden sich solche Ideen mit

[1]) *Theodor Paul*, Genormte Arzneimittel. Ein Beitrag zur Neubearbeitung des deutschen Arzneibuches. Zeitschr. f. angew. Chem. **36**, 345. 1923.

[2]) *H. Schelenz*, Geschichte der Pharmazie. S. 40, 57 und 106. Verlag von Julius Springer, Berlin 1904.

teils religiösem Einschlag, selbst bei *Hippokrates*[1]). Im Mittelalter hat sich namentlich *Paracelsus*[2]) mit dem Eisen beschäftigt und seine Anwendung immer wieder empfohlen. Dabei legte er großen Wert auf die allgemeine Wirkung des Eisens, besonders bei den „Eisenwässern". Bis auf den heutigen Tag spielt diese „tonische" Wirkung des Eisens in der Vorstellung der Ärzte und Laien wahrscheinlich mit Recht eine große Rolle, wenn es auch bisher noch nicht recht gelungen ist, sie wissenschaftlich genauer zu umgrenzen und zu definieren.

Auf einen sichereren Boden wurde die Eisentherapie erst durch die Feststellungen von *Menghini*[3]) gestellt, daß das Eisen im Körper nicht im Fleische, in den Knochen oder dem Gesamtblute gefunden wird, sondern „in sola sanguinis parte globulari", also den Blutkörperchen. Er fand ferner, daß eine eisenreiche Nahrung den Eisengehalt des Blutes beim Menschen, Hunde und anderen Tieren vermehrt (zit. nach *H. H. Meyer* und *Williams*). Seine Beobachtungen wurden durch spätere Untersucher bestätigt. Nachdem nun einmal die Aufmerksamkeit der Ärzte auf diesen Punkt gerichtet war, fand *Födisch*[4]), daß der Eisengehalt des Blutes chlorotischer Personen vermindert war. In Frankreich stellten *Andral*, *Gavaret* und *Delafond*[5]), in Deutschland namentlich *Niemeyer*[6]) die günstige Beeinflussung der Chlorose durch eine Eisentherapie fest; *Trousseau*[7]) wies aber auch auf Schäden hin. Doch konnte der Siegeslauf der Eisentherapie bei Anämien durch solche Einwände nicht gehemmt werden, da empirisch die günstigen Wirkungen der Eisenmedikation sich weiter bestätigten. Unter neueren derartigen Beobachtungen seien nur die Versuche *Wandels*[8]) aus der *Quincke*schen Klinik in Kiel angeführt. Er fand, daß Chlorotische, die einerseits mit Eisen, anderseits nur hydrotherapeutisch behandelt wurden, sonst aber unter gleichen Bedingungen lebten, bei einer Eisentherapie bedeutend rascher wiederhergestellt waren als diejenigen, die nicht mit Eisen behandelt wurden.

Die Aufklärung der therapeutischen Eisenwirkung bot der wissenschaftlichen Forschung jedoch erhebliche Schwierigkeiten. Schon die Vorstellung, daß „anorganisches" Eisen zu der hochkomplizierten

---

[1]) *Gmelin*, Appar. medic. reg. miner. compl. **2**, 303. 1795. — *Haeser*, Geschichte der Medizin. Bd. 1, S. 166. Jena 1875.

[2]) *Paracelsus*, in *Haeser*, Geschichte der Medizin, Bd. 2, S. 84 (Schrift von *Paracelsus* über das Bad *Pfäffers*) und S. 99.

[3]) *Menghini*, Literatur nach *H. H. Meyer* und *F. Williams*, Über akute Eisenwirkung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **13**, 70ff. (dort weitere Literatur).

[4]) *Födisch*, Literatur nach *H. H. Meyer* und *F. Williams* ebenda.

[5]) *Andral*, *Gavaret* und *Delafond*, Ann. de chim. et de physique 1842.

[6]) *Niemeyer*, Spezielle Pathologie und Therapie. 9. Aufl. Berlin 1879.

[7]) *Trousseau*, Gaz. méd. de Paris 1843, Nr. 12.

[8]) *Wandel*, Beitrag zum Wesen und zur Therapie der Chlorose. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **90**, 53. 1907.

eisenorganischen Verbindung Hämoglobin aufgebaut werden könne, war ein überaus kühner Schluß, solange die Wissenschaft unter der Anschauung stand, daß nur die Pflanze, nicht aber der Tierkörper zu organischen Synthesen befähigt sei. Eine weitere Erklärungsschwierigkeit lag darin, daß man die bei Resorptionsversuchen mit dem Harn ausgeschiedene Eisenmenge nicht vermehrt fand und daß aus den Exkrementen das eingegebene Eisen fast vollständig wieder gewonnen werden konnte [*Kletzinski*[1]), *Hamburger*[2]), *Marfori*[3])]. Man zog daraus den Schluß, daß das eingegebene Eisen überhaupt nicht zur Resorption gelange. Damit wurde die günstige Wirkung der Eisenmedikation noch unverständlicher, und man half sich mit der Vorstellung, daß das Eisen auf die Oberfläche der Gewebsschichten örtliche Reizwirkungen ausübe und daß hierin seine therapeutische Wirkung liege. Erst die von *Wild*[4]) gefundene Tatsache, daß die Resorption des Eisens im oberen Abschnitte des Darmes erfolgt, seine Abscheidung aber wesentlich nur im Dickdarm, und die weitere Feststellung, daß auch subcutan eingeführtes Eisen im Dickdarm zur Ausscheidung gelangt, ließen an der Resorptionsmöglichkeit von Eisen keinen Zweifel mehr aufkommen. Ungelöst blieb jedoch die Frage, in welcher Form das Eisen vom Darmepithel aufgenommen wird. Die Bindung, in der das Eisen in den Exkrementen erscheint, ist offenbar eine salzartige mit Phosphorsäure, Schwefelsäure, Kohlensäure und anderen Säuren. Dagegen ist das Nahrungseisen meist in sehr fester organischer Bindung vorhanden. Eingegebene Eisensalze erscheinen in den Exkrementen wieder in Salzform. So kam die Vorstellung auf, daß Eisen nur in organischer Bindung resorbiert werden könne. Zur Stützung dieser Ansicht stellte man allerlei Hilfshypothesen auf. So sollte die günstige Wirkung einer Eisentherapie darauf zurückzuführen sein, daß die Darmbakterien die zum Aufbau ihrer Leibessubstanz nötigen organischen Eisenverbindungen aus zugeführtem anorganischen Eisenverbindungen bildeten und daß sie somit das nach der damaligen Auffassung ungleich wertvollere „Nahrungseisen“ zu diesem Zwecke nicht anzugreifen brauchten. Dieses könne nun restlos vom Körper resorbiert und zum Aufbau von Hämoglobin benutzt werden. Das Künstliche und Unhaltbare einer solchen Erklärung liegt bei der Geringfügigkeit des Eisenbedarfs der Bakterien auf der Hand. Aber man ging noch weiter. *Bunge*[5]), dessen große Verdienste um die Aufklärung des Verhaltens und der Wirkungen des Eisens im Körper unbe-

[1]) *Kletzinski*, Zeitschr. d. Ges. d. Ärzte Wiens **10**, 2. 1854.

[2]) *Hamburger*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**. 1878; **4**. 1880.

[3]) *Marfori*, Über die künstliche Darstellung einer resorbierbaren Eisenalbuminverbindung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **29**. 1892.

[4]) Journal f. Landwirtschaft 22. Jahrgang, 1874.

[5]) *Bunge*, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. **13**, 133. 1895. — Physiologie des Menschen. 2. Aufl. Bd. II, Das Eisen, S. 540ff. 1905.

stritten sind, suchte die beobachtete Wirksamkeit der anorganischen Eisenmedikation bei der Heilung der Chlorose folgendermaßen zu erklären. Das anorganische Eisen übe insofern eine Schutzwirkung auf das organische „Nahrungseisen" aus, als es sich mit dem im Darme gebildeten Schwefelwasserstoff verbinde und so das „Nahrungseisen" vor der zersetzenden Wirkung des Schwefelwasserstoffs bewahre. „Anorganisches" Eisen werde aber nicht resorbiert. *Bunges* Annahmen erwiesen sich jedoch ebenfalls als irrig, weil in den oberen Darmabschnitten Schwefelwasserstoff im allgemeinen nicht vorkommt und weil durch spätere Untersucher die Resorption anorganischen Eisens namentlich auf histologischem Wege erwiesen wurde [*Quincke*[1]), *Hochhaus*[2]), *Gaule*[3]), *MacCallum*[4]), *Abderhalden*[5])]. In engem Zusammenhang mit der Anschauung, daß nur organisch gebundenes Eisen resorbiert werde, stand die Vorstellung, daß zum Aufbau des so kompliziert zusammengesetzten Hämoglobins unbedingt eine bestimmte organische Vorstufe nötig sei. Auch diese Ansicht hat *Bunge*[6]) auf experimentellem Wege zu stützen versucht. Es gelang ihm, ein eisenhaltiges Nucleoproteid im Eidotter zu entdecken, das er Hämotogen nannte. Er erblickte darin die unmittelbare Vorstufe des Hämoglobins, weil bei der Entwicklung des Hühnerembryos sich Hämoglobin offensichtlich nur aus dem Material des Dotters bilden könne. Es müßte aber, bevor diese Auffassung *Bunges* allgemein angenommen werden kann, erst der Beweis erbracht werden, daß dieses Nucleoproteid ein integrierender Bestandteil der späteren Hämoglobinmolekel wird, was nach dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnis über die chemische Konstitution des Hämoglobins noch nicht zu entscheiden ist[7]). Aber auch wenn jene Auffassung für die embryonale Bildung des Blutes beim Hühnchen tatsächlich zutreffen sollte, so ist der Schluß sehr gewagt, daß auch postfötal oder überhaupt stets die Hämoglobinbildung an jene oder eine ähnlich zusammengesetzte organische Vorstufe geknüpft ist. In der Tat scheinen die Dinge ganz anders zu liegen, worauf im späteren Teil dieser Abhandlung zurück-

---

[1]) *Quincke*, Über direkte Eisenresorption in tierischen Geweben. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **37**, 183. 1896.

[2]) *Quincke* und *Hochhaus*, Über Eisenresorption und Ausscheidung im Darmkanal. Ebenda **37**, 159. 1896.

[3]) *Gaule*, Über den Modus der Resorption des Eisens und das Schicksal einiger Eisenverbindungen im Verdauungskanal. Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 19.

[4]) *MacCallum*, On the resorption of iron in the animal body. Journ. of physiol. 1894, S. 186.

[5]) *Abderhalden*, Die Resorption des Eisens, sein Verhalten im Organismus und seine Ausscheidung. Zeitschr. f. Biol. **39**, 113. 1899.

[6]) *Bunge*, loc. cit.

[7]) *Abderhalden*, Lehrbuch der physiologischen Chemie. 5. Aufl. I. Teil, S. 687. Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien 1923.

zukommen sein wird. Gleichwohl haben *Bunges* Vorstellungen die wissenschaftlichen Ansichten über das Wesen der Eisentherapie sehr stark beeinflußt, weshalb hier schon darauf eingegangen werden mußte. Die organische Vorstufe des Hämoglobins wurde Axiom. Dazu kam der Befund von *Schmiedeberg*[1]), der aus der Leber einen ähnlichen eisenhaltigen Bestandteil, das Ferratin, darstellen konnte und die Meinung aussprach, daß dies die Hämoglobinvorstufe sei. Er leitete diese Vorstellung unter anderem auch davon ab, daß das Leberferratin aus der Leber von Hunden, die längere Zeit mit eisenarmer Nahrung gefüttert wurden, fast vollständig verschwindet. Die Bestrebungen zur Herstellung neuer organischer Eisenpräparate zur Förderung der Blutbildung wurden durch diese Theorien naturgemäß sehr beeinflußt und werden es heute noch.

Gegenüber allen diesen interessanten und für die Erkenntnis der Wirkung von Eisenpräparaten so förderlichen Untersuchungen muß aber stets darauf hingewiesen werden, daß die Beobachtung am Krankenbett wie auch die allgemeine ärztliche Erfahrung die günstige Beeinflussung chlorotischer Zustände auch durch anorganische Eisenmedikation immer wieder erhärtete, an der man also mit Recht festhielt.

So wird es begreiflich, daß man auch heute über die wissenschaftlichen Grundlagen der Eisentherapie, und zwar in wesentlichen Punkten noch keineswegs im klaren ist. Hauptsächlich fehlen dem Meinungsaustausch über Wirkung und Anwendungsgebiet der so überaus zahlreichen Eisenpräparate einheitliche, scharf umgrenzte Begriffsbestimmungen sowohl in medizinischer wie chemischer Beziehung. Eine orientierende Zusammenfassung unseres Wissens auf diesem Gebiete muß daher von unseren pathologisch-physiologischen Kenntnissen und den therapeutischen Bedürfnissen wie auch von den pharmazeutisch-chemischen Möglichkeiten und ihrer derzeitigen Begrenzung ausgehen, wenn es gelingen soll, fördernde Richtlinien auf diesem schwierigen Gebiete aufzustellen. Dazu ist zunächst eine kurze Darstellung unserer gegenwärtigen Kenntnisse nötig von Vorkommen, Resorption, Assimilation und Ausscheidung des Eisens im Körper sowie von allgemeinen Wirkungen, Anwendungsgebiet, therapeutischen und Nebenwirkungen der Eisenpräparate.

## III. Die medizinischen Grundlagen der Eisentherapie.

### 1. *Allgemeines über den Eisenstoffwechsel.*

Das Eisen kommt als regelmäßiger Bestandteil der Organismen bis hinunter zu den einzelligen Lebewesen vor. In den Zellkernen soll es an Nucleoproteide gebunden sein. Der Eisengehalt dieser Verbindungen wechselt: daß er überhaupt wesentlich sei, wird von einigen sogar

[1]) *Schmiedeberg*, Grundriß der Arzneimittellehre. 3. Aufl. S. 340. 1895.

bestritten, so von *Masing*[1]), *Sauerland*[2]), *Cohnheim*[3]). Ob dieser Einwand in der Verallgemeinerung, die ihm insbesondere *Cohnheim* gibt, zu Recht besteht, erscheint sehr zweifelhaft. Man wird im Gegenteil mit einem mehr oder weniger großen Eisengehalt der verschiedenartigsten Gewebe des Körpers zu rechnen haben [*E. Abderhalden*[4])] und über die Art der Bindung des Eisens weitere Untersuchungen abwarten müssen. *Robert Schneider*[5]) hat ausgedehnte Untersuchungen in der Tierreihe ausgeführt und gefunden, daß Eisen namentlich auch in den kalkhaltigen Teilen des Stützgewebes nachweisbar ist, so bei den Korallen, ferner in der Schale der Molusken, bei Fischen in den Zähnen und in dem knöchernen Skelett, bei Evertebraten in den Respirationsorganen, was die Vorstellung einer Sauerstoffübertragung durch das Eisen nahelegt. *v. Gierke*[6]) konnte das Vorkommen von Eisen im Skelett, in der Zahnanlage von Embryonen von Mensch, Katze, Kaninchen, Meerschweinchen und weißen Mäusen, feststellen und beobachtete auch unter pathologischen Verhältnissen öfter Eisen in Kalkablagerungen.

Beim höheren Tiere ist das Vorkommen des Eisens überwiegend an das Blut gebunden. *Bunge*[7]) nahm in befriedigender Übereinstimmung mit neueren Forschern den Gesamteisengehalt des Erwachsenen zu etwa 3,2 g an, davon 2,4—2,7 g im Blute. Es besteht ein Unterschied zwischen dem relativen Eisengehalt des Erwachsenen und des Neugeborenen. Dieser ist reicher an Eisen als jener. Namentlich die Leber enthält bei und kurz nach der Geburt verhältnismäßig sehr viel Eisen, nämlich bis 5mal mehr als später. Nach der Geburt nimmt der Eisengehalt ab und erreicht zur Zeit des Überganges von der Milchnahrung zur gewöhnlichen Ernährung ihr Minimum (*Bunge*). Den Grund dieser Erscheinung sucht *Bunge* in dem Umstand, daß die Muttermilch äußerst arm an Eisen ist und daß der Körper, so lange er nur auf die Muttermilch angewiesen ist, an Eisen verarmen würde, wenn er nicht einen gewissen Vorrat davon auf den ersten Teil seines Lebensweges mitbekäme. Mit dieser Annahme

---

[1]) *Masing*, Zur Frage der Bedeutung des Eisens für die tierischen Oxydationen. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **66**, 262. 1910.

[2]) *Sauerland*, Über den Eisengehalt der echten Nucleinsäure. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **64**, 16. 1910.

[3]) *O. Cohnheim*, Chemie der Eiweißkörper. 3. Aufl. S. 307. Verlag von Friedrich Vieweg und Sohn, Braunschweig 1911.

[4]) *E. Abderhalden*, Lehrbuch der physiologischen Chemie. 5. Aufl. II. Teil. S. 33. 1923.

[5]) *R. Schneider*, Verbreitung und Bedeutung des Eisens im animalischen Organismus. Humboldt **8**, H. 9.

[6]) *v. Gierke*, Über den Eisengehalt verkalkter Gewebe unter normalen und pathologischen Bedingungen. Inaug.-Diss. Heidelberg 1902 und Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **169**.

[7]) *Bunge*, loc. cit.

stimmt die ebenfalls von *Bunge* festgestellte Tatsache überein, daß manche Tiere, die schon von Geburt an gewöhnliche Nahrung aufnehmen können, wie z. B. das Meerschweinchen, zur Zeit ihrer Geburt keinen größeren Eisenvorrat in der Leber haben als später. Dieses Eisenspeicherungsvermögen der Leber, dem wir auch unter besonderen Verhältnissen der Eisenzufuhr und der Hämoglobinauflösung im Blute begegnen werden, sei schon hier hervorgehoben.

Den täglichen Eisenbedarf der Erwachsenen schätzt *Magnus-Levy*[1]) nach Berechnungen *Stadelmanns* auf fast 50 mg Eisen; *v. Wendt*[2]) nimmt dagegen auf Grund von Selbstversuchen nur 20—30 mg an. Dieser Bedarf wird in der Regel durch die tägliche Eisenzufuhr in der Nahrung mehrfach gedeckt.

Über die Art der Bindung des Eisens in der Hämoglobinmolekel wissen wir nur, daß auf 1 Atom Eisen 2 Molekeln eines Porphyrins kommen und daß sich dieser Komplex mit dem Globinanteil zum Hämoglobin vereinigt. Das Eisen liegt dabei 2-wertig in einer sehr beständigen Form vor, aus der es sich nur durch starke chemische Einwirkungen, wie z. B. Veraschung oder mittels der *Neumann* schen Säureaufspaltung herauslösen läßt. In der intakten Molekel entzieht es sich dem gewöhnlichen Eisennachweis. Auf 1 Eisenatom kommen über 700 Kohlenstoffatome. Der Aufbau des Hämoglobins ist also sicher sehr kompliziert, was vor allem bei der Frage der Assimilation zu berücksichtigen ist [*E. Abderhalden*[3])]. Über die Form, in der das Eisen auch sonst noch in den Zellen des Körpers vorkommt, ist zur Zeit noch nichts Näheres bekannt.

### 2. *Resorption des Eisens.*

Die Resorption des Eisens erfolgt sowohl bei Darreichung von anorganischen wie organischen Verbindungen. Während die anorganischen Eisenverbindungen unmittelbar aufgenommen werden können, wird aus den dem Körper innerlich verabreichten eisenorganischen Verbindungen im Magen und Darm Eisen abgespalten, das nun erst zur Resorption gelangt. Es bleibt nur noch ungewiß, ob sämtliches Eisen abgespaltet wird. Das ist angesichts der Kompliziertheit der Bindungsweise des Eisens in manchen tierischen Geweben, wie z. B. dem Blutfarbstoff, auch einigermaßen begreiflich [vgl. *W. Küster*[4])]. Für

[1]) *Magnus-Levy*, v. Noorden, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels Bd. I, S. 47. 1906.

[2]) *v. Wendt*, Über den Eiweiß- und Salzstoffwechsel beim Menschen. Skandinav. Arch. f. Physiologie **17**, 287. 1905.

[3]) *Abderhalden*, loc. cit. I. Teil, S. 693ff.

[4]) *William Küster*, Über die Bindung des Eisens in der prosthetischen Gruppe und die Konstitution derselben. Zeitschr. f. physiol. Chem. **109** und zahlreiche frühere Arbeiten in derselben Zeitschrift.

die Aufnahme des Eisens aus den Nahrungsmitteln und für die Eisenmedikation ist dies von großer Bedeutung. Jedenfalls steht der Annahme, daß *für die Eisenversorgung des Körpers die Resorption von anorganischem Eisen allein genügt, nach heutiger Auffassung nichts mehr im Wege.*

Die Resorption erfolgt vorwiegend im Duodenum und Dünndarm, im Magen kaum. *Honigmann*[1]) fand bei einer Patientin mit Ileumfistel, daß 80% des eingeführten Eisens am Ende des Dünndarmes verschwunden waren. Durch die Untersuchungen von *Quincke*[2]), *Gaule*[3]), *MacCallum*[4]), *Arnold*[5]), *Abderhalden*[6]) u. A. wurde der Nachweis der Eisenaufnahme im Darme namentlich auf histopathologischem Wege erbracht, die durch die chemischen Untersuchungen von *Gaule*[7]), *Hofmann*[8]) u. A. in chemischer Richtung ergänzt wurden. Das Eisen wird von den Epithelien der Darmzotten aufgenommen und auf dem Blutwege weitergeführt. Wahrscheinlich wird es dann zunächst in der Leber als locker gebundenes Eisenalbuminat aufgespeichert. Aber auch auf dem Lymphwege kann die Resorption erfolgen. So konnten *Gaule*[9]) und *Abderhalden*[10]) bei der Zufuhr von Eisensalzen die Lymphwege nach Anstellung der Berlinerblau-Reaktion als blaue Stränge kenntlich machen. Die mikroskopische Untersuchung ließ dabei zahlreiche mit Eisen beladene Leukocyten in den Lymphwegen erkennen. Man wird überdies die Möglichkeit ins Auge zu fassen haben, daß das Eisen sowohl in gelöster, wie in feinst zerteilter kolloider Form aufgenommen wird, ähnlich wie dies von den Fetteilchen nachgewiesen ist. Immerhin wird die Resorption auf dem Blutwege als die hauptsächliche zu gelten haben schon wegen der bedeutend rascheren Strömung und damit besseren Transportmöglichkeit im Vergleich zur Lymphströmung. Eine Überschwemmung des Blutes mit Eisen nach reichlichem Eisenangebot im Darme scheint nicht stattzufinden, da die Leber wie für fast alle Stoffe als Transportwall dazwischen geschaltet ist. Auch nach parenteraler Zufuhr von Eisen in Form subcutaner oder intravenöser Einspritzung erfolgt eine Eisenaufnahme mit Speicherung in der Leber [*Gottlieb*[11]),

---

[1]) *Honigmann*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **152**, 191. 1898.

[2]) *Quincke*, loc. cit. [3]) *Gaule*, loc. cit. [4]) *MacCallum*, loc. cit.

[5]) *Arnold*, Über Siderosis und siderofere Zellen usw. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **161**.

[6]) *Abderhalden*, loc. cit. [7]) *Gaule*, loc. cit.

[8]) *C. Hofmann*, Eisenresorption und Ausscheidung im menschlichen und tierischen Organismus. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **151**, 484. 1900.

[9]) *Gaule*, Der Nachweis des resorbierten Eisens in der Lymphe des Ductus thoracicus. Dtsch. med. Wochenschr. 1896, Nr. 24.

[10]) *Abderhalden*, loc. cit.

[11]) *Gottlieb*, Über die Ausscheidungsverhältnisse des Eisens, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 371. 1891.

*Jacobj*[1]) u. a.]. Nach dem Aufhören stärkerer Eisenzufuhr gibt die Leber das Stapeleisen nur langsam wieder ab. Was mit dem resorbierten Eisen weiterhin geschieht, entzieht sich noch unserer genaueren Kenntnis. Offenbar liegen verschiedene Möglichkeiten vor, einmal der Aufbau zu Hämoglobin, dann aber auch die Abscheidung in den Darm. Das hängt sicher mit den jeweiligen Bedürfnissen des Körpers an Eisen zusammen, und beide Möglichkeiten sind durch das Experiment sichergestellt. Doch dürfen wir in solchen Feststellungen nur einen Teil des tatsächlichen Geschehens sehen.

### *3. Assimilation des Eisens.*

Über den Vorgang der Assimilation des Eisens wissen wir so gut wie nichts. Es wurde jedoch festgestellt, daß sowohl das in organischer wie anorganischer Form dem Körper zugeführte Eisen die Hämoglobinbildung fördern kann. Das geht für die anorganischen Eisensalze aus den schönen Untersuchungen von *Kunkel*[2]) hervor, der gleichartigen Versuchstieren Blut in gleicher Menge entzog und die einen nur mit Milchkost, also einer sehr eisenarmen Nahrung, die anderen mit Milch unter Zusatz eines anorganischen Eisensalzes fütterte. Die Tiere mit Eisenzusatz in der Nahrung ersetzten ihren Hämoglobinvorrat bedeutend rascher als die nur mit Milch ernährten Tiere. Seine Untersuchungen wurden von *Cloetta*[3]) und von *Abderhalden*[4]) bestätigt und erweitert. Es ist hiernach erwiesen, daß zum Hämoglobinaufbau die Aufnahme einer organischen Vorstufe des Eisens entgegen der von *Bunge* entwickelten Anschauung *nicht* nötig ist. Es wird also auch anorganisches Eisen nicht nur resorbiert, sondern auch assimiliert.

Ferner lassen sich aus der Pathologie Erfahrungen anführen, die zeigen, daß zum Hämoglobinaufbau im Körper auch Eisen in salzartiger Bindung verwendet werden kann. Dies geht aus folgendem hervor. Die beiden Organe, die postfötal den Blutstoffwechsel hauptsächlich regeln, sind Leber und Milz. In der Milz werden nach Ansicht *Eppingers*[5]) funktionsuntüchtige Blutkörperchen zum Untergang reif gemacht. Die Leber verarbeitet ihr Hämoglobin zu Bilirubin, was in der Weise geschieht, daß der Globinanteil abgespaltet wird und daß dann der Eisenanteil des

[1]) *Jacobj, Karl,* Über das Schicksal der in das Blut gelangten Eisensalze. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **28**, 257. 1891.

[2]) *Kunkel,* Blutbildung aus anorganischem Eisen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **61**, 596. 1895.

[3]) *Cloetta,* Über die Resorption des Eisens im Darme und seine Beziehung zur Blutbildung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **38**, 161.

[4]) *Abderhalden,* Die Resorption des Eisens, sein Verhalten im Organismus und seine Ausscheidung. Zeitschr. f. Biol. **39**, 113. 1899.

[5]) *Eppinger,* Die hepatolienalen Erkrankungen, Enzyklopädie der klinischen Medizin. S. 102ff. J. Springer 1920.

Hämatins in der Leber zurückgehalten, der Farbanteil des Hämatins aber zu Bilirubin umgewandelt wird. Auch sonst vermag die Leber frei im Blute circulierendes Hämoglobin abzufangen und in genannter Weise zu verarbeiten, wie aus den Untersuchungen von *Tarchanow*[1]) erstmals hervorging, die von *Stadelmann*[2]) eingehend nachgeprüft und bestätigt wurden. Solche Eisenaufstapelungen werden namentlich bei länger dauerndem starken Untergang von roten Blutkörperchen beobachtet und können in der Leber Werte bis zu mehreren Gramm erreichen [*Hoppe-Seyler-Quincke*[3])]. Dabei ist das Eisen in der Leber und Milz auch in einfacher salzartiger Bindung vorhanden, was aus seiner Reaktionsfähigkeit mit Ferrocyankalium und Salzsäure (Berlinerblaureaktion) und mit Schwefelammonium hervorgeht; denn beide Reaktionen gelingen schon an makroskopischen Durchschnitten dieser Organe beim Aufträufeln der entsprechenden Reagenzien. Auch die Milz nimmt unter solchen Umständen große Eisenmengen auf. Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Speicherungsvermögen der Leber für Eisen nach Fütterung und Injektion, was schon oben hervorgehoben wurde. Das Eisen erscheint für den Körper also so wertvoll zu sein, daß Mittel und Wege zu seiner Zurückhaltung vorhanden sind. Man wird in der Annahme nicht fehlgehen, daß diese Eisenablagerungen nicht nur der Ausdruck einer rein lokalen Spaltungstätigkeit der Zellen sind, sondern darüber hinaus künftiger Verwertung, nämlich der Hämoglobinbildung, dienen. Es besteht allerdings kein Zweifel darüber, daß wenigstens im postfötalen Leben die Hämoglobinbildung nur im Knochenmark vor sich geht. Doch darf bei der Korrelation der Organe vorausgesetzt werden, daß die örtliche Trennung der das Eisen speichernden Organe und der Bildungsstätten des Hämoglobins nicht gegen eine Zusammenwirkung des Knochenmark- und Lebergewebes bei der Hämoglobinsynthese spricht. Inwieweit das Reserveeisen (Stapeleisen) der Leber mit dem *Schmiedeberg*schen Leberferratin identisch ist, läßt sich heute noch nicht mit genügender Sicherheit erkennen. Sowohl der Arzt wie der Chemiker werden daher den Fragen über die Assimiliation des Eisens und über die Bindung des Stapeleisens besonderes Interesse entgegenbringen müssen.

### 4. *Ausscheidung des Eisens.*

Besser als die Assimilationsverhältnisse des Eisens sind seine Ausscheidungsweisen bekannt. Es steht fest, daß im Harn nur eine verschwindend kleine Menge Eisen zur Ausscheidung gelangt, beim Erwachsenen etwa 1 mg im Tag. — Die allgemeine Annahme ging lange

[1]) *Tarchanow*, Über die Bildung von Gallenpigment aus Blutfarbstoff im Tierkörper. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **9**, 53. 1879.

[2]) *Stadelmann*, Der Ikterus. Encke, Stuttgart 1891.

[3]) *Hoppe-Seyler-Quincke*, Die Krankheiten der Leber, S. 719ff. Hölder 1912.

Zeit dahin, daß das Eisen hierbei in sehr fester organischer Bindung vorliege, die nur durch Behandlung mit starken Oxydationsmitteln oder durch Veraschung zu lösen ist. *M. Reich*[1]) nimmt dagegen auf Grund seiner Feststellungen an, daß das Eisen im Harn normaler Tiere und wohl auch des Menschen in Form einer anorganischen kolloiden Ferriverbindung enthalten sei. Eine Vermehrung der Eisenausscheidung durch den Urin ist weder nach Einverleibung anorganischer noch organischer Eisenverbindungen zu beobachten; nach *Gottlieb*[2]) findet dabei anfänglich sogar eine Verminderung statt. Bei vermehrtem Zerfall von roten Blutkörperchen, nach Verbrennungen oder bei Diabetes sowie nach intravenöser Injektion von Eisensalzen in größerer Dosis [*Jacobj*[3])] ist im Harn Eisen in vermehrter Menge festgestellt worden. Unter den Verhältnissen starken Blutzerfalls (z. B. bei perniziöser Anämie) sieht man auch eine Eisenabscheidung in den *Henle*schen Schleifen der Nieren, die vielleicht die Ursache der Ausschwemmung erheblicherer Mengen von Eisen mit dem Urin ist. Das Eisen wird in seiner Hauptmenge im Darme und zwar im Dickdarme und dem Coecum ausgeschieden. Beim hungernden erwachsenen Menschen fanden *Friedrich von Müller* u. A.[4]) ungefähr 7 mg Eisen im Kote. Eine intravenöse oder subcutane Einverleibung von Eisensalzen bewirkt ebenfalls eine erhöhte Ausscheidung im Dickdarm; sie ist dort nach intravenöser Injektion schon nach 10 Minuten nachweisbar. In sonstige Sekrete oder Exkrete des Körpers geht das Eisen kaum merklich über; so ist die Milch, wie schon wiederholt hervorgehoben wurde, mit ungefähr 1—3 mg Eisen im Liter eines der eisenärmsten Sekrete. Auch der Gallenfarbstoff ist nahezu eisenfrei, was um so weniger selbstverständlich erscheint, als er ein Abkömmling des eisenhaltigen Hämoglobins ist. Wir sahen, daß die Leber den Abbau des Hämoglobins unter Speicherung des Eisens vollzieht. Dabei tritt kein Eisen in die Galle über, solange nicht Hämoglobin selbst in der Galle unverändert erscheint. Speichel und Magensaft sind praktisch gesprochen frei von Eisen.

Unseres Erachtens ist bis jetzt nur ganz ungenügend in Betracht gezogen worden, ob die Eisenausscheidung im Dickdarm therapeutisch wirkt, sei es durch Veranlassung der Mitausscheidung anderer Stoffe, sei es durch Beeinflussung des lokalen Stoffwechsels überhaupt. Auch über die Form, in der das Eisen im Dickdarm ausgeschieden wird, sind wir noch nicht genügend unterrichtet.

[1]) *Reich, Max*, Das Harneisen der Haustiere. Biochem. Zeitschr. **36**, 232. 1911.

[2]) *Gottlieb*, Beiträge zur Kenntnis der Eisenausscheidung durch den Harn. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **26**, 129.

[3]) *Jacobj*, loc. cit.

[4]) *Lehmann, C., Friedrich von Müller, J. Munck, H. Senator* und *N. Zuntz*, Untersuchungen an 2 hungernden Menschen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **131**, 18 und 67. 1893.

### 5. *Allgemeine Wirkungen des Eisens.*

Um zur Kenntnis der therapeutischen Wirksamkeit der Eisenverbindungen zu gelangen, muß zunächst auf ihre allgemeinen Wirkungen näher eingegangen werden. Unter eisenarmer Fütterung bildet sich nicht nur allmählich eine starke Anämie aus, sondern es kommt auch zu großer Schwäche, Ödembildung und Störungen der Nahrungsverwertung, die aber auch eine Folge sekundärer Einwirkungen sein kann. Beim jugendlichen Individuum bewirkt nach Versuchen von *E. Abderhalden*[1]) die Zugabe von anorganischen Eisensalzen zur Nahrung zeitweise eine Vermehrung des Wachstums.

Eine Vergiftung durch Eisensalze vom Magen-Darmtractus aus gelingt nur bei Anwendung sehr großer Gaben. Im allgemeinen kann Eisen lange ohne Schaden per os gegeben werden. Offenbar hängt eine Giftwirkung von der Ätzwirkung der Eisensalze auf die Schleimhäute des Magen-Darmtractus ab, die in erster Linie dem ionisierten Eisen zukommt. Organisch gebundenes Eisen bewirkt im allgemeinen keine Vergiftungserscheinungen. Die relativ große Ungiftigkeit der Eisensalze vom Darmtractus aus könnte aber auch sehr wohl auf der Speicherungsfähigkeit der Leber für Eisen mit beruhen. Dies wäre leicht durch Injektionen von Eisensalzen auf dem Pfortaderweg zu entscheiden, worüber systematische Untersuchungen noch nicht in genügendem Umfange vorliegen. Praktisch dürften die Verhältnisse so liegen, daß bei interner Eingabe von organisch gebundenem Eisen eine Vergiftung nicht erfolgt, daß aber bei der Verabreichung anorganischer Eisenpräparate in großen Gaben und bei längerem Gebrauch eine Giftwirkung möglich ist.

Ganz im Gegensatz dazu stehen die Erfahrungen, die man bei intravenöser Injektion von Eisensalzen gemacht hat. *H. H. Meyer* und *Williams*[2]) fanden erstmals ihre große Giftigkeit. Etwa 20—50 Milligramm Eisen in Form einer schwach alkalischen Lösung von „weinsaurem Eisenoxydnatrium“ (Ferrylnatriumtartrat) für 1 Kilo Körpergewicht wirkt tödlich unter Erbrechen und blutigen Durchfällen, an die sich zentrale Lähmungserscheinungen, Fieber und Bewußtlosigkeit anschließen. Der Tod erfolgt im Koma. Auch die subcutane Einverleibung von mehr oder weniger komplexen Eisensalzen in solchen Gaben wirkt letal.

Eine weitere Eigenschaft vieler Eisenverbindungen ist ihre Fähigkeit, sich mit Albuminaten zu schwerlöslichen Eisenalbuminaten zu verbinden. Das gilt zum Teil auch von den fester gebundenen eisenorganischen Verbindungen, so dem *Schmiedeberg*schen Ferratin, das auch mit Erd-

[1]) *Abderhalden*, loc. cit.

[2]) *Meyer, Hans Horst*, und *F. Williams*, Über akute Eisenwirkung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **13**, 70ff. 1880.

alkalien und einer Reihe von Schwermetallen schwer lösliche Verbindungen eingeht. Hierauf ist vielleicht das Vorkommen von Eisen in kalkhaltigen Geweben wie z. B. dem embryonalen Skelett und den Zahnanlagen zurückzuführen, ebenso das Vorkommen von Eisen in pathologischen Kalkabscheidungen.

### 6. *Therapeutische Wirkungen des Eisens.*

Gehen wir nun zu den therapeutischen Wirkungen der Eisenpräparate über, so beruht ihre Verwendung als Blutstillungsmittel auf der Eigenschaft mit Bluteiweiß Niederschläge zu bilden. Am ausgesprochensten kommt diese Wirkung den Ferrisalzen ($Fe^{III}$) zu und unter diesen wieder dem Ferrichlorid $FeCl_3$. Die Wirkungen des frischgefällten Eisenhydroxyds (Ferrum oxydatum hydricum in aqua) als Antidotum arsenici hat in neuerer Zeit eine von der früheren Ansicht abweichende Erklärung gefunden. Die Einführung dieses Mittels in den Arzneischatz [*Bunsen, Berthold*[1])] geschah auf Grund der Annahme, daß das frisch gefällte $Fe(OH)_3$ die arsenige Säure in ,,unlösliches" basisches Eisenarsenit überführe. *Wilhelm Biltz*[2]) wies jedoch nach, daß es sich um eine reversible Adsorptionserscheinung handelt; denn beim Schütteln mit reinem Wasser gibt das Eisenhydroxyd die arsenige Säure wieder ab. Hierdurch fand auch die früher als merkwürdig bezeichnete Tatsache eine einwandfreie Aufklärung, daß nur das ganz frisch gefällte Eisenhydroxyd die gewünschte Wirkung besitzt. Diese Anschauung wurde von *G. Lockemann* und *Paucke* sowie erst kürzlich nochmals von *G. Lockemann*[3]) erneut begründet.

Andere therapeutische Wirkungen des Eisens hängen mit seiner hämoglobinbildenden Fähigkeit zusammen und mit der vorläufig noch unaufgeklärten Wirkung auf den Gesamtstoffwechsel. Unseres Erachtens müßten dabei, wie schon erwähnt, den Ausscheidungsverhältnissen des Eisens und vielleicht auch seiner Resorptionsweise viel mehr Aufmerksamkeit zugewendet werden als dies bisher geschieht. Bei der Ausscheidung können sehr wohl andere Stoffe aus dem Körper mit entfernt werden, sei es unmittelbar im Verein mit dem Eisen, sei es durch Anregung anderer Ausscheidungsvorgänge, deren Ausfall sonst ungünstig wirkt. Den Resorptionsverhältnissen ist insofern mehr Interesse zu schenken, als bei den ionisierten anorganischen Eisenpräparaten wenigstens mit einer adstringierenden und ätzenden Wirkung auf die Schleimhaut zu rechnen ist, deren Beginn sehr wohl eine Reizwirkung

---

[1]) Buchners Rep. f. Pharmazie **52**, 221. 1835.

[2]) *Biltz, W.*, Ber. d. Dtsch. chem. Ges. **37**, 3038. 1904.

[3]) *Lockemann, G.*, Über die Darstellung arsenfreier Chemikalien. Zeitschr. f. angew. Chem. 1922, S. 357.

im Sinne einer Anregung der Resorption bedeuten kann. Wir werden darauf zurückkommen und zeigen, daß hierauf aber auch unerwünschte Wirkungen der Eisenmedikation zurückzuführen sind.

Am wenigsten geklärt ist der Begriff der sog. „tonischen" Wirkung der Eisenpräparate. Von *Lauder Brunton*[1]) wird Eisen neben Strychnin und Digitalis als Gefäßtonicum bezeichnet. Dazu kommt die Beobachtung von *E. Abderhalden*, daß das Wachstum unter der Wirkung anorganischer Eisensalze wenigstens zeitweise gefördert wird. Es kommt ferner die offenbar gänzlich in Vergessenheit geratene Beobachtung von *H. H. Meyer* und *Williams*[2]) sowie von *Kobert*[3]) dazu, die bei akuter und chronischer Eisenvergiftung auf der Höhe der Giftwirkung Fieber auftreten sahen, dessen Ursache sie nicht in begleitenden Infektionen, sondern in Stoffwechselsteigerung (erhöhtem Stoffzerfall) suchen.

Aus den angeführten Wirkungen läßt sich wohl ableiten, daß der therapeutische Einfluß des Eisens bedeutend weiter zu gehen scheint als seine bisher dafür allein in Betracht gezogene Fähigkeit, das Hämoglobin zu bilden. Es erhebt sich sogar die Frage, ob nicht gerade die von den Praktikern stets hervorgehobene „tonische" Wirkung, die wahrscheinlich auf die Versorgung der Körperzellen mit Sauerstoff durch das darin enthaltene Eisen zurückzuführen ist, die eigentlich wirksame Komponente seiner therapeutischen Verwendungsfähigkeit bildet. Man kann hierfür die interessanten Arbeiten von *Ellinger* und *Landsberger*[4]), von *Dhar*[5]) und vor allem von *Warburg*[6]) heranziehen. Namentlich letzterer hat auf die katalytisch beschleunigende Wirkung von sehr geringen Eisenmengen an einem Blutkohle-Cystinmodell hingewiesen und gezeigt, daß wirksame Kohle stets kleine Mengen Eisen enthält, bei seinen Versuchen $5.10^{-6}$ Mol Eisen für 1 g Kohle. Es gelingt nach ihm eisenarme und wenig wirksame Kohlenpräparate dadurch zu aktivieren, daß man Kohle mit Eisensalz tränkt und dann glüht. Ein einfacher Zusatz von Eisen in Lösung wirkt nicht. Es wirkt also nur dann, wenn es in der Kohle „verfestigt" und selbst ein Bestandteil des Adsorbens geworden ist. Ein derartiges Modell zeigt genau wie lebende Zellen

---

[1]) *Brunton, Lauder*, Handbuch der Pharamakologie und Therapie, S. 374. Brockhaus, Leipzig 1893.

[2]) *Meyer, H. H.* und *F. Williams*, loc. cit.

[3]) *Kobert, R.*, Zur Pharmakologie des Mangans und Eisens. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **16**, 361. 1883.

[4]) Vgl. u. a. *Ph. Ellinger* und *M. Landsberger*, Zur Pharmakologie der Zellatmung. II. Mitt. Die Rolle des Eisens bei der Zellatmung. Zeitschr. f. physiol. Chem. **123**, 246. 1922.

[5]) *Dhar* und *Mittra*, Katalyse XV. Einige induzierte Reaktionen und ihre Analogie im tierischen Körper. Zeitschr. f. anorg. u. allg. Chem. **122**, 146—150. 1922.

[6]) *Warburg, Otto*, Oberflächenreaktionen in lebenden Zellen. Zeitschr. f. Elektrochem. **18**, 70. 1922.

gegenüber den Narkoticis und der Blausäure Hemmung der Oxydationsfähigkeit, und zwar in derselben Größenordnung, wie es die lebende Zelle tut. *Warburg* kommt zu der Schlußfolgerung, daß die „Ursache der Reaktionsbeschleunigung in lebenden Zellen die Adsorption an eisenhaltigen Oberflächen ist".

### *7. Medizinische Anwendung der Eisenpräparate.*

In der Tat ist das Anwendungsgebiet des Eisens als Medikament bei Anämien, die das Kriterium der Heilbarkeit tragen, ein ganz allgemeines, vor allem bei Chlorose, aber auch bei Anämien nach allgemeinen Schwächezuständen, wie sie im Gefolge von Infekten der verschiedensten Art oder chronischen Blutverlusten sich ausbilden. Bemerkenswert ist die Unwirksamkeit der Eisenmedikation bei den perniziösen Anämien oder sekundären Anämien der Krebs- oder sonstigen Kachexien. Nicht unwichtig erscheint uns der Hinweis auf die Beziehungen der Gewebseinschmelzung bei den genannten Krankheiten mit der Unwirksamkeit oder sogar ungünstigen Wirkung der Eisenmedikation. Gerade hierdurch wird man auf die Vorstellung tieferer Beeinflussung des Stoffwechsels durch die Eisenmedikation hingewiesen.

Ausgedehnte günstige Verwendung findet das Eisen auch bei allgemeinen, auf nervöser Grundlage beruhenden Schwächezuständen im Verein mit anderen „Tonicis", wie Arsen, Strychnin, Bitterstoffen.

Die Anwendung des Eisens als Hämostypticum ist durch andere Präparate im allgemeinen überholt; doch wird man bei Mangel daran immer wieder einmal darauf zurückgreifen. Die hämostyptische Wirkung des Eisenchlorids soll allerdings die Gefahr weitergehenderer Thrombosierung in sich tragen, doch läßt sie sich vermeiden, wenn man sich auf seine Anwendung bei mehr oberflächlichen parenchymatösen Blutungen beschränkt oder z. B. Eisenchloridwatte verwendet.

### *8. Nebenwirkungen der Eisenpräparate.*

Eingeengt wird das Anwendungsgebiet des Eisens sowohl durch seine Nebenwirkungen wie auch durch allerlei Komplikationen im einzelnen klinischen Falle. Die Nebenwirkungen der Eisenmedikation sind in der Hauptsache durch Ätzwirkung der anorganischen Salze bedingt und auf eine erhebliche Konzentration des Eisenions zurückzuführen. Man darf wohl auf die Ätzwirkung die Klagen über Unbekömmlichkeit, Aufstoßen, schlechten Nachgeschmack oder Appetitlosigkeit beziehen, die von manchen Patienten nach kürzerem, meist allerdings erst nach längeren Gebrauch der Eisenpräparate geäußert werden. Es kann uns auch nicht wundernehmen, daß bei der Eisentherapie Störungen von seiten des Darmes, wie z. B. Obstipation, auftreten, da wir sahen, daß sich der Stoffaustausch des Eisens fast aus-

schließlich im Darmkanal abspielt. Alle derartigen Erscheinungen weisen auf eine Beeinflussung der Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse des Eisens im Darm hin. Von einer geringen anfänglichen Ätzwirkung hat man eine Reizwirkung auf die Tätigkeit des Oberflächenepithels des Magen-Darmkanals erwartet und einen Teil der therapeutischen Wirkung des Eisens darauf zurückzuführen versucht. Eine derartige Wirkung soll nicht in Abrede gestellt werden, es sei aber darauf hingewiesen, daß man es nicht leicht in der Hand hat, diese Reizwirkung regelmäßig zu erzielen und daß die Gefahr einer Ätzwirkung stets naheliegt. Außerdem ist die therapeutische Eisenwirkung nicht an die Reizwirkung gebunden, da therapeutische Eisenwirkungen auch bei Anwendung von völlig reizlosen Eisenpräparaten erhalten werden.

Es entspricht nur einer allgemeinen ärztlichen Erfahrung, daß solche Nebenwirkungen besonders an geschwächten oder kranken Organen bemerkbar werden. Da nun bei chlorotischen und auch sonst körperlich heruntergekommenen Personen die Magen-Darmtätigkeit häufig infolge mangelhafter Sekretion der Verdauungssäfte oder von Veränderungen der Peristaltik darniederliegt, so stößt die Eisenmedikation in solchen Fällen häufig auf Schwierigkeiten und erfährt ferner eine Einengung durch Magen-Darmerkrankungen, wie z. B. Geschwürsbildung. Dadurch sind der Anwendung der Eisenpräparate gewisse Grenzen gezogen.

Eine störende Nebenwirkung der Eisenmedikation liegt schließlich auch in einer sehr unkosmetisch wirkenden Verfärbung der Zähne, die durch Eisenniederschläge bedingt werden kann. Sie läßt sich durch passende Wahl der Eisenpräparate, gewisse Vorsichtsmaßregeln beim Einnehmen und besonders auch durch gute Zahnpflege beseitigen oder wenigstens mildern.

### *9. Das Eisen als Nährstoff.*

Die therapeutische Beurteilung des Eisens wird durch seine Doppelstellung als Nährstoff und als Heilmittel erschwert. Das allgemeine Vorkommen des Eisens im tierischen und menschlichen Körper, die Verarmung an Blut unter gleichzeitiger Verelendung bei eisenarmer Nahrung sowie die Möglichkeit der Erholung von solchen Zuständen bei Zusatz von Eisen weisen an sich schon zwingend auf den Nährstoffcharakter des Eisens hin. Es gehört also, wie eine Reihe anderer Metalle z. B. Calcium, Magnesium, Natrium, Kalium oder wie die Metalloide Chlor, Schwefel, Phosphor, Jod usw. zu den integrierenden Bestandteilen des tierischen Körpers. Mit Phosphor, Calcium und Jod hat es die Eigenschaft gemeinsam, als Nähr- und Heilmittel gleichzeitig wirken zu können. Allerdings bestehen ja erhebliche quantitative Unterschiede in der Anwendung der entsprechenden Stoffe. Immerhin sei aber auch auf die Ähnlichkeiten aufmerksam gemacht.

Die Wirkungsweise des Eisens als Nährmittel ist noch völlig in Dunkel gehüllt. Natürlich kann sie nur eine indirekte sein und dürfte sowohl in der vermuteten katalytischen Wirkung des Eisens als Sauerstoffüberträger ihre Begründung erfahren als auch in seiner besonderen Beteiligung beim Aufbau der roten Blutkörperchen. Mehr darüber zu sagen ist nach dem heutigen Stande unserer Erkenntnis kaum möglich, höchstens wäre noch auf die Ähnlichkeit mit der Wirkung der Vitamine hinzuweisen.

## IV. Die Bedürfnisse der Therapie in bezug auf die Eigenschaften der medizinischen Eisenpräparate.

Aus den vorstehenden Ausführungen geht hervor, daß man bei der Festsetzung der an die medizinischen Eisenpräparate zu stellenden Anforderungen in erster Linie vom biologischen Verhalten des Eisens und von seinen Wirkungen auf den Organismus ausgehen muß. Drei Punkte scheinen hierfür besonders von Bedeutung zu sein:

1. die Feststellung, daß anorganisches Eisen im Körper resorbiert und assimiliert wird,

2. die Tatsache, daß die mit der Nahrung aufgenommenen eisenorganischen Verbindungen im Magen-Darmkanal bis zu den einfachsten Eisensalzen abgebaut werden können,

3. die Erkenntnis, daß die Reaktionsfähigkeit der Eisenpräparate gegenüber den Körperflüssigkeiten, dem Protoplasma und den Geweben Hand in Hand geht mit der Fähigkeit des betreffenden Präparates, Eisenion zu bilden.

Bei der Herstellung eines wirksamen Eisenpräparates wird man zunächst dafür sorgen müssen, daß es gut resorbiert werden kann. Hierbei ist folgendes zu beachten. Wir sahen, daß die Eisenresorption im wesentlichen bereits im Duodenum und weiterhin in den oberen Darmabschnitten vor sich geht. Im Magen wird das Eisen nicht oder nur wenig resorbiert, es kann aber, wenn es stark ionisiert ist, dort unliebsame Nebenwirkungen durch Ätzwirkung entfalten. Andererseits kann ein zur Resorption wenig geeignetes Präparat durch den Magensaft hierfür geeignet gemacht werden. Wenn das Eisen aber in besonders fester organischer Bindung vorliegt, so wissen wir aus dem Verhalten der Nahrung bei der Verdauung, daß die Einwirkung der Verdauungssäfte erst in den tieferen Dünndarmabschnitten vollständig wird. Das dann freiwerdende Eisen findet aber dort keine günstigen Resorptionsverhältnisse mehr. Diese sich zunächst auf theoretische Erwägungen gründenden Schlußfolgerungen finden eine Bestätigung in experimentellen und klinischen Erfahrungen. So wissen wir z. B., daß bei Magenblutungen größeren Umfanges oft nahezu unverändertes Blut mit den Exkrementen ausgeschieden wird, oder aber daß die Exkremente eine ganz abnorme

Beschaffenheit haben (besonders zäher, schmieriger Kot). Und doch sollte man annehmen, daß, wenn Blut desselben Individuums in seinen eigenen Darmkanal gelangt, es besonders gut resorbiert und assimiliert werden müßte. Wir wissen ferner, daß mit der Nahrung aufgenommenes Blut die Bilirubinbildung in der Galle, gemessen an ihrem Urobilingehalt, nicht steigert[1]), während das in den Blutgefäßen freiwerdende Hämoglobin (Blutdissolution) sofort eine Bilirubinvermehrung durch die Leber bewirkt. Daraus geht hervor, daß unverändertes Hämoglobin im Darm sehr wahrscheinlich nicht resorbiert wird.

Auf Grund dieser Erfahrungen, daß also einerseits stark ionisierte Eisenverbindungen (Salze starker Säuren) in größerer Konzentration nachteilig auf die Gewebe einwirken und daß anderseits zu fest gebundenes Eisen nicht oder nur unvollständig resorbiert wird, ergibt sich, daß die günstigste Heilwirkung von solchen Eisenpräparaten zu erwarten ist, deren Verhalten zwischen diesen beiden Extremen liegt. Tatsächlich scheint dies bei Eisenpräparaten der Fall zu sein, deren Wirksamkeit durch die allgemeine medizinische Erfahrung erprobt ist. Dies soll, obgleich später noch ausführlicher davon die Rede sein wird, schon an dieser Stelle an einigen Präparaten erläutert werden.

Mit Recht darf man wohl die günstige Wirkung der bereits seit 1774 in den Arzneischatz eingeführten *Blaud*schen Pillen bei typischer Chlorose als erwiesen ansehen. Die frisch zubereiteten Pillen enthalten im wesentlichen zweiwertiges Eisen in Form von Carbonat. Im sauer reagierenden Magensaft wird das Ferrocarbonat gelöst und Ferroion gebildet, das im Darmkanal resorbiert wird. Die geringe Konzentration des Eisenions kann bei der üblichen Dosierung der Pillen (2—3 Pillen zu je etwa 3 cg Eisen) keinerlei Ätzungen hervorbringen, so daß eine störende Nebenwirkung in dieser Beziehung ausgeschlossen erscheint.

Zu den Präparaten, bei denen das Eisen sehr wahrscheinlich auch als Eisenion zur Resorption gelangt, gehören die bei Chlorose viel gebrauchten und in die meisten Arzneibücher aufgenommenen Eisensalze der Hydroxylgruppen enthaltenden organischen Säuren: Milchsäure, Apfelsäure und Zitronensäure. Sie stellen nicht nur einfache Salze dieser Säuren dar, sondern enthalten das Eisen zum Teil auch in schwach komplexer Form, an deren Zustandekommen die Hydroxylgruppen beteiligt sind. Unter dem Einflusse des sauer reagierenden Magensaftes gehen diese Verbindungen allmählich unter Bildung von Eisenion in Lösung, welch letzteres unmittelbar resorbiert werden kann. Hierher gehört auch der Jodeisensirup (Sirupus ferri jodati), dessen wirksamer Bestandteil, das Ferrojodid, zwar ein Ferrosalz der sehr starken Jodwasserstoffsäure ist, dessen starker Gehalt an Zucker jedoch die teilweise

[1]) *Franz Fischler*, Physiologie und Pathologie der Leber, S. 245. Verlag von Julius Springer, Berlin 1916.

Überführung des Eisens in eine komplexartige Form zur Folge hat und auch eine Ätzwirkung der freiwerdenden Jodwasserstoffsäure verhindert. Der Jodeisensirup gehört, besonders in der Kinderpraxis, zu den am mildest wirkenden Eisenpräparaten, und er könnte in Fällen, wo die Nebenwirkung des Jodes nicht erwünscht ist, durch die Chlorverbindung ersetzt werden.

In einer wesentlich stärker komplexen Form liegt das Eisen im Eisenzucker (Ferrum oxydatum saccharatum) des Deutschen Arzneibuches vor. Dies kommt dadurch zum Ausdruck, daß seine wäßrige Lösung schwach alkalisch reagiert und auf Zusatz von Lauge klar bleibt. Durch den sauer reagierenden Magensaft wird das Eisen allmählich in Ferrisalz bzw. Ferri-Ion übergeführt, bei dessen Resorption der in reichlicher Menge vorhandene Zucker eine ähnliche Rolle wie beim Jodeisensirup spielt.

Für die Assimilation sahen wir, daß es viel wichtiger ist, das Eisen dem Körper in einer gut resorbierbaren Form anzubieten, als nach einer organischen Vorstufe des Hämoglobins direkt zu fahnden, von der es kaum zweifelhaft ist, daß sie im Magen-Darmkanal weitgehend zerlegt und somit nur in Form ihrer Abbauprodukte resorbiert wird. Die Frage einer organischen Vorstufe des Hämoglobins als therapeutischer Hämoglobinbildner ist so lange nicht spruchreif, bis die chemische Konstitution des Hämoglobins aufgeklärt ist. Erst dann wird man wissenschaftlich dazu Stellung nehmen können. Außerdem ist, wie bereits oben erwähnt wurde, mit der Hämoglobinbildung die therapeutische Funktion des Eisens im Körper bei weitem nicht erschöpft (Zellenbestandteil, Nährstoff mit besonderer Wirkung, „tonische“ Wirkung, Sauerstoffüberträger).

Die Fragen der Ausscheidungsmöglichkeit des Eisens nach therapeutischen Gaben sind bisher überhaupt noch nicht in den Kreis der Erörterung für die Beschaffenheit der medizinischen Eisenpräparate gezogen worden. Und doch ist es z. B. möglich, daß eine bei Eisenmedikation beobachtete Obstipation oder eine sonstige Störung der Darmfunktion damit zusammenhängen kann.

Wichtig ist es auch, daß der Arzt bei der Anwendung eines Eisenpräparates nicht nur über Konzentration und Einzelgabe genügend unterrichtet ist, sondern daß er auch den Gehalt des Präparates an wirksamer Substanz kennt. Dies ist nötig, wenn es sich darum handelt, den Bedarf an Eisen im Einzelfalle quantitativ festzustellen und abzustufen, was bis jetzt nur ganz unzureichend versucht wurde. Solche Versuche werden in Zukunft vor allem unter Verwendung genormter Eisenpräparate angestellt werden müssen, die bezüglich chemischer Zusammensetzung, Zustandsform, Zerteilungsgrad, Gehalt an wirksamer Substanz, Alterungserscheinung einer genauen Prüfung unterzogen sind, wie dies eingangs schon erwähnt wurde.

Auch sei noch erwähnt, daß der Arzt vielfach in die Lage kommt, die Eisenpräparate mit anderen Mitteln zu kombinieren, die den individuellen Bedürfnissen des Patienten entsprechen, wie z. B. Kombination mit Arsen, Jod, sog. Roboranzien, Bittermitteln, Aperienzien, Adstringenzien und Geschmackskorrigenzien, wobei sich ein sehr erheblicher Spielraum für die Eisenmedikation ergibt.

Auf Grund der bisherigen Ausführungen lassen sich also folgende Gesichtspunkte für die Anforderungen ableiten, die an die Eigenschaften der medizinischen Eisenpräparate gestellt werden müssen.

1. Der Möglichkeit, daß das Eisen leicht resorbiert werden kann, muß durch eine Anwendungsform entsprochen werden, bei der es in geringer Konzentration als Eisenion in den Magen-Darmkanal gelangt.

2. Ein Weg zur Erreichung dieses Zieles ist die Verabreichung kleiner Gaben einer im Magensaft unter Bildung von Eisenion löslichen Eisenverbindung, z. B. Ferrocarbonat (*Blaud*sche Pillen), elementares Eisen.

3. Ein weiterer Weg ist die Anwendung eines mäßig komplexen Eisenpräparates, das beim Lösen Eisenion in geringer Konzentration abspaltet. Das beim Resorptionsvorgang in die Körpersäfte übertretende, d. h. aus dem Darminhalt verschwindende Eisenion wird in diesem Falle nach Maßgabe des elektrolytischen Dissoziationsgleichgewichtes so lange ergänzt, als noch etwas von dem ursprünglichen Eisenpräparat vorhanden ist (z. B. Jodeisensirup, Eisensalze der organischen Oxysäuren: Milchsäure, Apfelsäure, Zitronensäure).

4. Die kolloiden Eisenpräparate (z. B. dialysierte Eisenoxychloridlösung, Eisenalbuminatlösung) scheinen ebenfalls gut resorbiert zu werden, da sie einmal Eisenion, wenn auch nur in sehr geringer Menge. enthalten und anderseits vielleicht infolge ihres kolloiden Zustandes unmittelbar in die Körpersäfte übertreten können.

5. Weniger zur Eisentherapie geeignet scheinen nach dem heutigen Stande der Wissenschaft die sog. Eisenblutpräparate und ähnlich zusammengesetzte eisenorganische Verbindungen zu sein. Die Eisenresorption kann im allgemeinen erst nach dem Abbau solcher Präparate erfolgen, die in Darmabschnitten vor sich geht, welche für diese Resorption weniger günstig sind. Wenn das Eisen sehr fest gebunden ist, gelangt es unter Umständen überhaupt nicht zur Resorption.

## V. Allgemeines über die Chemie des Eisens und neue Gesichtspunkte für die Einteilung der medizinischen Eisenpräparate.

Das Eisen tritt in seinen Verbindungen in sehr mannigfacher Form auf. Es bildet Ferro- und Ferrisalze mit 2wertigem Ferro-Ion ($Fe^{\cdot\cdot}$) und 3wertigem Ferri-Ion ($Fe^{\cdot\cdot\cdot}$), und zwar einfache Salze, wahre Doppel-

salze und komplexe Salze[1]). Es neigt ferner sehr zur Bildung von basischen Salzen. Zwei- und dreiwertig liegt es in den Ferro-Ferri-Verbindungen und 6wertig in den Ferraten, d. h. eisensauren Salzen, vermutlich höherwertig in den Eisencarbonylen vor. Außerdem geht es mit organischen Stoffen, namentlich Eiweißstoffen, zahlreiche Verbindungen ein, in denen es verschieden fest gebunden ist. Auch hat ein großer Teil der Eisenverbindungen die Eigenschaft, in kolloider Form aufzutreten. Vertreter all dieser verschiedenen Verbindungsformen werden als Arzneimittel benutzt; „denn die Anzahl der gebräuchlichen Eisenpräparate und die Mannigfaltigkeit der Form, in welcher dieselben gegeben werden, ist so groß wie bei keinem anderen Arzneimittel" (*M. Litten*). Die physiologisch-chemische Wirkung einer Metallverbindung hängt meist davon ab, ob sie im gelösten Zustande als Ion oder nicht dissoziierte Molekel vorliegt, und in letzterem Falle auch von ihrem Zerteilungszustande. Je feiner die Stoffe zerteilt sind, um so reaktionsfähiger sind sie in der Regel. Wir unterscheiden den ionendispersen und molekulardispersen Zustand, die in einem gewissen Gegensatze zu den kolloiden Lösungen und den Suspensionen von verschiedener Korngröße bis zu den groben Aufschwemmungen stehen.

---

[1]) Neuerdings betrachtet man auch einfache Verbindungen wie $FeCl_2$ und $FeCl_3$ sowie einfache Doppelsalze wie Kaliumalaun als komplexe Verbindungen im Sinne der *Werner*schen Theorie. (Vergl. *A. Werner*, Neuere Anschauungen auf dem Gebiete der anorganischen Chemie, 4. Aufl. 1920. Verlag von Vieweg & Sohn, Braunschweig.) Danach nimmt man in den wäßrigen Lösungen Aquo-Kationen von der Formel $[Fe(H_2O)_4]^{\cdot\cdot}$, $[Fe(H_2O)_6]^{\cdot\cdot}$, $[Fe(H_2O)_6]^{\cdot\cdot\cdot}$ an. Dieser etwas weiter gefaßte Begriff „Komplex" gilt aber nicht in dem Sinne, daß das Eisen als Ion damit dem gewöhnlichen analytischen Nachweis entzogen wäre, wie z. B. beim Ferro- oder Ferricyankalium. Die Eisenaquokationen reagieren in der bekannten Weise wie $Fe^{\cdot\cdot}$ und $Fe^{\cdot\cdot\cdot}$ Ion, sowohl im Reagensglas, wie vermutlich auch im Körper. Wir glauben daher, keinen Fehlgriff zu tun, wenn wir einstweilen an der bisherigen Auffassung bei den hier zu erörternden Fragen festhalten, unbeschadet der noch experimentell näher zu prüfenden Aufgabe, wie sich im besonderen jene neueren Auffassungen bei der Lösung der Eisenpräparate im Magen- und Darmsaft verwerten lassen. Nicht ausgeschlossen erscheint aus rein theoretischen Erwägungen die Möglichkeit, daß durch die Anwesenheit von Eiweißspaltprodukten geringeren oder stärkeren Abbaues die Eisenaquoverbindungen in kolloider Lösung erhalten bleiben und so der Resorption zugänglich werden, zumal diese Eiweißspaltprodukte als Schutzkolloid wirken können. Es ist auch möglich, daß der äußerst schwach alkalisch reagierende Darmsaft bei einer Wasserstoffzahl $p_H = 8{,}1 - 8{,}3$ keine Ausfällungen bewirken kann. (*Auerbach* und *Pick:* Die Alkalität des Pankreassafts und Darmsafts lebender Hunde. Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt 1912, Bd. 43, S. 155). Vielleicht liegen auch noch andere unseren Kenntnissen heute noch nicht zugängliche Verhältnisse vor. Für die hier in Frage stehenden Erwägungen kommt dies aber erst in zweiter Linie in Betracht und sei späteren Forschungen vorbehalten.

Es soll hier versucht werden, die medizinischen Eisenpräparate nach diesen Gesichtspunkten in Gruppen zusammenzufassen, deren einzelne Glieder sowohl hinsichtlich ihres chemischen als auch physiologisch-chemischen und schließlich auch therapeutischen Verhaltens Ähnlichkeit zeigen. Die große Mannigfaltigkeit der Eisenpräparate läßt sich unter diesem Gesichtspunkte auf wenige Typen beschränken, womit es gelingen dürfte, das ganze Gebiet übersichtlicher zu gestalten als bisher[1]). Außerdem gewährt eine solche Einteilung den Vorteil, daß die Präparate innerhalb der einzelnen Gruppen hinsichtlich des Grades ihrer physiologisch-chemischen Wirkung zu einer kontinuierlichen Reihe angeordnet werden können, die allerdings heute noch nicht als ein bis in die Einzelheiten aufgebautes System durchführbar ist, da unsere physiologischen und pharmakologischen Kenntnisse dazu noch nicht ausreichen. Immerhin kann durch ein planmäßiges Studium des pharmakologischen Verhaltens der Eisenverbindungen dieses Ziel angestrebt werden, von dessen Erreichung große Vorteile für die Therapie zu erwarten sind. Durch passende Wahl der Präparate aus einer dieser Gruppen ließe sich z. B. je nach Lage des Krankheitsfalles die spezifisch-therapeutische Wirkung steigern oder abschwächen. Ferner kann man die Wahl so treffen, daß die Nebenwirkungen, die jedes Präparat besitzt, die Hauptwirkung unterstützen oder sie wenigstens nicht wesentlich beeinträchtigen. Auch bietet diese Betrachtungsweise den Vorteil, daß die Lücken, die sich in einer solchen Reihe vorfinden, durch die Darstellung neuer Präparate ausgefüllt werden können. Schließlich wird es sich ermöglichen lassen, die einzelnen Gruppen der Eisenpräparate zu einer einzigen kontinuierlichen Reihe derartig anzuordnen, daß die Endglieder der benachbarten Gruppen sich in ihrer Wirkung nahestehen, obwohl sie hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung verschiedenen Stoffklassen angehören. Man erhält auf diese Weise ein wohlgeordnetes System von Eisenpräparaten, welches dem kundigen Arzte ermöglichen kann, das für den einzelnen Krankheitsfall am besten geeignete Eisenpräparat ausfindig zu machen. Je weiter wir beim Ausbau dieses Systems vorwärts kommen, um so mehr wird die Erforschung der therapeutischen Wirkung erleichtert; denn wenn wir eine Anzahl von Eisenpräparaten gleicher Wirkungs*weise*, aber von verschiedenem Wirkungs*grade* zur Verfügung haben, können wir die Beobachtungshilfsmittel verfeinern. Die vorstehend gekennzeichnete Betrachtungsweise soll bei der Besprechung der einzelnen Gruppen an der Hand von geeigneten Beispielen praktisch erläutert werden. Hierbei kommen in erster Linie die offizinellen Eisenpräparate in Betracht, deren Zahl, Art und Herstellungsweise übrigens

[1]) Vgl. die frühere Einteilung der Eisenpräparate im Grundriß der Pharmakologie von *O. Schmiedeberg*, 5. Aufl., S. 506 ff. Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig 1906.

in den meisten Kulturstaaten nicht wesentlich verschieden sind. Ergänzend sei noch erwähnt, daß die vorstehende Betrachtungsweise nur durch die Fortschritte der chemischen Wissenschaft in der neueren Zeit und insbesondere durch den Ausbau der physikalischen Chemie einschließlich der Kolloidchemie möglich geworden ist. Wenn wir uns des Hypothetischen und Vorläufigen einer solchen Betrachtungsweise der Eisentherapie auch voll bewußt sind und ihre Mängel keineswegs verkennen, so glauben wir doch zu einem solchen Versuch angesichts der verwirrenden Unübersichtlichkeit der bisherigen Betrachtungsweise schreiten zu sollen.

## VI. Systematische Einteilung der medizinischen Eisenpräparate.

Unter Zugrundelegung der vorstehenden Ausführungen können wir die medizinischen Eisenpräparate in folgende Gruppen einteilen:

### A. Elementares Eisen.

1. *Metallisches Eisen*, das eine Sonderstellung einnimmt und wegen seines Überganges beim medizinischen Gebrauch in den Salzzustand zur nächsten Gruppe und zwar zu den Ferrosalzen gehört. Beispiele: Gepulvertes Eisen (Ferrum pulveratum); reduziertes Eisen (Ferrum reductum).

2. *Kolloidales Eisen.*

### B. Reichlich Eisenion ($Fe^{\cdot\cdot}$- und $Fe^{\cdot\cdot\cdot}$-Ion) bildende Präparate.

1. *Einfache Eisensalze*, die in gelöstem Zustande Eisenion in reichlicher Menge abspalten. Wir unterscheiden je nach der Wertigkeit des Eisens:

a) *Ferrosalze* mit 2wertigem Ferro-Ion ($Fe^{\cdot\cdot}$). Beispiel: Ferrochlorid = $FeCl_2$.

b) *Ferrisalze* mit 3wertigem Ferri-Ion ($Fe^{\cdot\cdot\cdot}$). Beispiel: Ferrichlorid = $FeCl_3$.

c) *Ferro-Ferri-Salze* mit 2wertigem Ferro-Ion und 3wertigem Ferri-Ion. Beispiel: Ätherische Chloreisentinktur (Tinctura Ferri chlorati aetherea).

d) *Eisenhaltige Mineralwässer* mit 2wertigem Ferro-Ion.

2. *Eisendoppelsalze* (z. B. Ammonium chloratum ferratum).

### C. Wenig Eisenion bildende Präparate.

1. *Schwach komplexe Eisensalze.* Beispiele: Jodeisensirup (Sirupus Ferri jodati), Ferrolaktat (Ferrum lacticum). Sie stehen zwischen den einfachen und den komplexen Eisensalzen.

2. *Komplexe Eisensalze.* Beispiel: Eisenzucker (Ferrum oxydatum saccharatum).

3. *Kolloide Eisenverbindungen*, die ebenfalls sehr arm an Eisenion sind. Beispiel: Dialysierte Eisenoxychloridlösung (Liquor ferri oxychlorati dialysati).

4. *Eisenorganische Verbindungen*, namentlich mit Eiweißstoffen, die nur äußerst wenig Ferro- bzw. Ferri-Ion abspalten. Beispiele: Eisenalbuminatlösung (Liquor ferri albuminati). Bluteisenpräparate.

Die maßgebende Rolle bei dieser Gruppierung spielt also die Fähigkeit der Eisenpräparate, Eisenion ($Fe^{\cdot\cdot}$- oder $Fe^{\cdot\cdot\cdot}$-Ion oder beide gemeinschaftlich) zu bilden, und zwar nimmt die Konzentration des Ions bei der vorliegenden Reihenfolge der Präparate im allgemeinen immer mehr ab, auch wenn man die Konzentration der Eisenverbindungen, berechnet auf Eisen, konstant wählt und die als Medikament einzuführenden Mengen der Präparate so dosiert, daß gleiche Mengen Gesamteisen einverleibt werden. Zum besseren Verständnis sei noch hinzugefügt, daß die Konzentration des Eisenions bei den Präparaten einer und derselben Gruppe innerhalb bestimmter Grenzen sehr verschieden sein kann. Ja, es kann die Konzentration des Eisenions bei ein und demselben Präparat sehr verschieden sein, je nachdem es sich in neutraler, saurer oder basischer Lösung befindet. Dies gilt insbesondere für die wenig Eisenion bildenden Verbindungen der Gruppe C. Außerdem ist zu berücksichtigen, daß sich die chemische Konstitution vieler dieser Präparate mit den jetzigen Hilfsmitteln der Wissenschaft nur annähernd feststellen läßt und ein Teil derselben verschiedenen Gruppen gleichzeitig angehören kann.

Eine Vorstellung von der wechselnden Fähigkeit eines Eisenpräparates Ionen zu bilden, gewährt ihr Verhalten zu verschiedenen chemischen Reagenzien. Die wichtigsten davon sind: Ammoniak ($NH_4OH$), Natron- bzw. Kalilauge ($NaOH$ bzw. $KOH$), Schwefelwasserstoff ($H_2S$), Schwefelammonium [$(NH_4)_2S$], Tannin, Kaliumferrocyanid ($K_4FeCy_6$), Kaliumferricyanid ($K_3FeCy_6$), Rhodankalium ($KCyS$). Die mit diesen Reagenzien entstehenden Farbänderungen oder Niederschläge können zur ungefähren Beurteilung eines Eisenpräparates hinsichtlich der Art der entstehenden Ionen und ihrer Konzentration dienen. So ist z. B. das Schwefelwasserstoffwasser als Reagens auf Eisen weniger empfindlich als das Schwefelammonium. Beide Reagenzien fällen das Ferro- und Ferri-Ion als Ferrosulfid ($FeS$); im letzteren Falle scheidet sich gleichzeitig Schwefel ab. Die größere Empfindlichkeit des Schwefelammoniums beruht darauf, daß die Konzentration des Schwefelions ($S^{\cdot\cdot}$) in diesem Reagens wesentlich größer ist als in Schwefelwasserstoffwasser und daß infolgedessen das Löslichkeitsprodukt des Schwefeleisens viel eher überschritten wird. Leider verfügen wir zur Zeit über keine exakte praktische Methode zur Messung des Eisenions in Lösungen.

Insbesondere gilt dies für das elektrometrische Verfahren, das bei anderen Metallverbindungen, wie z. B. beim Silber, innerhalb weiter Konzentrationsgebiete genaue und zuverlässige Ergebnisse liefert. Wir sind infolgedessen im wesentlichen auf die Benutzung der obengenannten qualitativen Reagenzien angewiesen, und es wäre sehr wünschenswert, wenn deren Empfindlichkeitsgrenzen unter Einhaltung bestimmter Versuchsbedingungen besser ermittelt werden könnten als bisher. Anfänge in dieser Richtung liegen bereits vor. So glaubt *A. B. Mac Callum* im Hämatoxylin ein sicheres Reagens zur Erkennung des ionisierbaren Eisens zum Unterschied von dem am Kohlenstoff organisch festgebundenen Eisen gefunden zu haben.

Die Ausarbeitung von Methoden zur Bestimmung der Konzentration des Eisenions in Lösungen ist deshalb für die Eisentherapie von besonderer Bedeutung, weil, wie schon im ersten Teil hervorgehoben wurde, die Reaktionsfähigkeit der Eisenpräparate gegenüber den Körperflüssigkeiten, dem Protoplasma und den Geweben des Körpers Hand in Hand mit der Konzentration des Eisenions geht. Je größer diese ist, um so stärker ist die örtliche Einwirkung eines Präparates. Am größten ist sie bei den gutionisierten Eisensalzen, gleichgültig, ob dieselben auf Wunden oder in den Magen oder in die Blutbahn gelangen. Es sei in dieser Beziehung nur an das Eisenchlorid ($FeCl_3$) erinnert, das eine erhebliche Ätzwirkung besitzt und beim Zusammenbringen mit Blut eine Koagulation hervorruft, so daß dieses Präparat als blutstillendes Mittel auf Wunden und innerlich als hämostyptisches Mittel dienen kann. Nach *Sigmund Fränkel*[1]) sollen die Ferrisalze besser als die Ferrosalze wirken. Intravenös wirken wenig ionisierte Eisensalze, wie z. B. das schwach komplexe „weinsaure Eisenoxydnatrium“ [*H. H. Meyer* und *F. Williams*[2])], stark giftig durch Verursachung von Lähmungen zentraler Art und von schweren Veränderungen im Magen-Darmkanal, während dies bei den äußerst wenig ionisierten kolloiden Präparaten und Eiseneiweißpräparaten im allgemeinen nicht der Fall ist. Da wir über Eisenpräparate verfügen, deren Fähigkeit Eisenion abzuspalten sehr verschieden ist, so können wir jene Giftwirkung innerhalb weiter Grenzen regeln und abschwächen.

Schon früher vor der Aufstellung der Ionenlehre (*Svante Arrhenius* 1887) unterschied man die bei Blutarmut und Schwächezuständen viel gebrauchten Eisenpräparate in *milde Eisenmittel* (*Martialia mitiora*), die ausschließlich entfernte Wirkung besitzen, und *starkwirkende Eisenmittel* (Martialia fortiora), die neben der „entfernten“ auch noch „örtliche“ Wirkung haben. Diese auf guter Beobachtung und praktischer Er-

---

[1]) *Sigmund Fränkel*, Arzneimittelsynthese. 5. Aufl. S. 695. Julius Springer, Berlin 1921.

[2]) *H. H. Meyer* und *F. Williams*, loc. cit.

fahrung beruhende Einteilung der Eisenpräparate findet ihre wissenschaftliche Begründung und Ergänzung in der Vorstellung der Wirkung des Eisenions und reiht sich somit ungezwungen in die eben entwickelte Betrachtungsweise ein.

Eine Besprechung der hauptsächlichsten Typen der gebräuchlichen Eisenpräparate soll die praktische Anwendung des vorgeschlagenen Einteilungsprinzips erläutern.

### A. Elementares Eisen.

*1. Metallisches Eisen.* Da das Eisen ein unedles Metall ist, löst es sich besonders im gepulverten Zustande leicht in verdünnten Säuren und geht infolgedessen im sauer reagierenden Magensaft unter Wasserstoffentwicklung in Eisensalze über. Der Magensaft enthält durchschnittlich soviel „freie Salzsäure", wie einer $^1/_{30}$ normalen HCl entspricht, und seine Wasserstoffionen-Konzentration $[H^{\cdot}]$ beträgt etwa 0,03 g-Ion $H^{\cdot}$ in 1 Liter oder $p_H = 1,5$. Wenn das Eisen mit Kohlenstoff, Schwefel oder Phosphor verunreinigt ist, bilden sich die entsprechenden Wasserstoffverbindungen, insbesondere unangenehm riechende Kohlenwasserstoffe, die beim medizinischen Gebrauch sehr störend wirken können. Das gepulverte oder reduzierte Eisen (Ferrum pulveratum, Ferrum reductum) der Arzneibücher ist in der Regel genügend frei von diesen Verunreinigungen. Gewöhnliche Eisen- oder Stahlfeilspäne eignen sich dagegen schon wegen des Kohlenstoffgehaltes nicht. Es wäre wünschenswert, wenn zum medizinischen Gebrauch ein gut definiertes Präparat von chemisch reinem metallischem Eisen in fein zerteilter Form in den Handel gebracht würde, das appetitanregend aussieht und sich im Magensaft sehr leicht löst. Man könnte auch an eine leicht lösliche Eisenlegierung denken, deren andere Metallbestandteile vollkommen gesundheitsunschädlich sein müßten. Die in England offizinellen Trochisci ferri redacti (Reduced iron lozenge), die ungefähr 6 cg reduziertes Eisen in einfacher Zuckermischung enthalten, scheinen eine sehr zweckmäßige Arzneiform zu sein.

*2. Kolloidales Eisen.* In neuerer Zeit werden Präparate in den Handel gebracht, die das Eisen in kolloidalem Zustand enthalten sollen. Eingehendere pharmakologische Versuche scheinen über dieses Präparat noch nicht vorzuliegen. Vom theoretischen Standpunkt aus läßt sich erwarten, daß kolloidales Eisen sowohl beim Einnehmen wie auch subcutan und intravenös zu den mildesten Eisenpräparaten gehört. Im ersteren Falle kann es durch den sauren Magensaft zu Ferrochlorid gelöst werden, vielleicht auch im kolloidalen Zustand aus dem Darm unmittelbar in die Körpersäfte übertreten und, wenn es fein verteilt genug ist, vielleicht sogar kolloidal zur Assimilation gelangen. Die subcutane und intravenöse Wirkung wird in erster Linie von der Feinheit der Zerteilung und der Widerstandskraft gegenüber ausflockenden Einflüssen abhängen.

**B. Reichlich Eisen-Ion ($Fe^{··}$- und $Fe^{···}$-Ion) bildende Präparate.**

Hierher gehören die Eisensalze, bei denen man analog den Salzen anderer Metalle zwischen *einfachen Salzen* und *Doppelsalzen* zu unterscheiden hat. Die einfachen Salze, wie z. B. das Ferrosulfat $FeSO_4$, zerfallen im wesentlichen in 2 Ionenarten: $Fe^{··}$ und $SO_4''$, während bei den Doppelsalzen zum mindesten 3 Ionenarten auftreten. Die Dissoziation des Ferroammoniumsulfats (sog. *Mohr*sches Salz), eines typischen Ferrodoppelsalzes, geht nach folgender Gleichung vor sich:

$$Fe(NH_4)_2(SO_4)_2 \rightleftarrows Fe^{··} + 2\,NH_4^{·} + 2\,SO_4''.$$

Im Gegensatz zu diesen Salzen stehen die komplexen Eisensalze, von denen weiter unten die Rede sein wird.

*1. Einfache Eisensalze.* Wir haben zu unterscheiden:

a) Ferrosalze (bilden $Fe^{··}$-Ion).

b) Ferrisalze (bilden $Fe^{···}$-Ion).

c) Ferro-Ferrisalze (bilden $Fe^{··}$- und $Fe^{···}$-Ion).

d) Hierher gehören auch die eisenhaltigen Mineralwässer.

Als Vertreter der gutdissoziierten medizinisch gebrauchten Salze des 2- und 3-wertigen Eisens können das Ferrochlorid (Ferrum chloratum = $FeCl_2$) und das Ferrichlorid (Ferrum sesquichloratum = $FeCl_3$) dienen. Die ätherische Eisentinktur (Tinctura ferri chlorati aetherea), in welcher das zur Herstellung benutzte Ferrichlorid durch den zugesetzten Weingeist und Äther beim Stehen im Sonnenlicht zum Teil zu Ferrochlorid reduziert ist, gehört zu den Ferro-Ferrisalz-Präparaten. Das Ferro-Ion hat eine hellgrüne Farbe, das Ferri-Ion ist fast farblos. Dementsprechend sehen die Lösungen von Ferrochlorid und Ferrosulfat hellgrün aus. Das Chlor-Ion ($Cl'$) und das Sulfat-Ion ($SO_4''$) sind farblos. Die Ferrichloridlösungen sollten eigentlich fast farblos sein, in Wirklichkeit sehen sie je nach ihrer Konzentration braungelb bis braunrot aus. Das beruht darauf, daß die Ferrisalze infolge der außerordentlich schwach basischen Natur des Ferrihydroxyds [$Fe(OH)_3$] stark hydrolysiert sind und die wäßrigen Lösungen basische Salze und Ferrihydroxyd in teilweise kolloider Form enthalten. Die medizinischen Ferropräparate sind in der Regel mit kleineren oder größeren Mengen von Ferriverbindungen verunreinigt, weil das 2-wertige Eisen durch Oxydation an der atmosphärischen Luft leicht in den 3-wertigen Zustand übergeht. Da die Ferriverbindungen verhältnismäßig mehr Säure-Ion enthalten, bilden sich bei diesem Übergang meist wenig gut definierte basische Salze von wechselnder Zusammensetzung. Als Beispiel hierfür kann der Eisenvitriol dienen, dessen blaßgrüne Krystalle sich beim Liegen an feuchter Luft mit einer gelbbraunen Schicht von basischem Ferrisulfat bedecken:

$$4\,FeSO_4 + O_2 + 2\,H_2O = 4\,Fe(OH)SO_4.$$

In wäßriger Lösung findet mit dem Fortschreiten dieser Oxydation eine Zunahme der sauren Reaktion statt. Während eine mit ausgekochtem (sauerstofffreiem) Wasser hergestellte Eisenvitriollösung kaum sauer reagiert, enthält die in Oxydation befindliche Lösung steigende Mengen von freier Schwefelsäure, die durch die Hydrolyse des basischen Ferrisulfats gebildet werden. Ein gutes Hilfsmittel, die Ferropräparate bei der Herstellung und Aufbewahrung vor Oxydation zu schützen, ist der Zusatz von Zucker in fester oder gelöster Form. Von dieser konservierenden Eigenschaft des Zuckers wurde bereits von den Erfindern der Ferrocarbonat enthaltenden Pillen Gebrauch gemacht. Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Jodeisensirup (Sirupus ferri jodati). Bei der oxydationsverzögernden Wirkung des Zuckers haben wir es mit einer sog. negativen Katalyse zu tun.

Die Eisensalze der organischen Oxy-Säuren: Milchsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Citronensäure bieten gegenüber den Salzen der starken Mineralsäuren den Vorteil, daß ihre Reizwirkung beim Freiwerden der verhältnismäßig schwachen Säuren infolge der Bindung des Eisenions an andere Stoffe geringer ist. Dadurch können bei empfindlichen Personen störende Nebenwirkungen ausgeschaltet werden.

Ob die therapeutische Wirkung von Ferro-Ferrisalzen bzw. von Gemischen der Ferro- und Ferrisalze besondere Vorteile bietet, läßt sich zur Zeit noch nicht sagen.

*Eisenhaltige Mineralwässer.* Das aus der Erde entspringende Quellwasser ist meist eisenhaltig. Es enthält in der Regel Ferrocarbonat, das unter dem Einflusse des gleichzeitig darin enthaltenen Kohlendioxyds als Ferrohydrocarbonat in Lösung gehalten wird und sich bei Berührung mit der Luft unter Oxydation in wasserhaltiges Ferrihydroxyd verwandelt und absetzt. Einzelne Quellen enthalten das Eisen als Ferrosulfat. In neuerer Zeit versteht man in der Balneologie unter Eisenquellen im allgemeinen solche Quellen, die mehr als 0,01 g Ferro- oder Ferri-Ion in 1 kg Wasser enthalten und für welche dargetan ist, daß ihre auffälligste Wirkung durch den Eisengehalt verursacht wird. Die Eisenquellen werden folgendermaßen eingeteilt:

1. Enthält das Wasser Sulfat-Ion, aber kein Hydrocarbonat-Ion, so spricht man von *Vitriolquellen.*
2. Enthält das Wasser Hydrocarbonat-Ion und Ferro-Ion, so handelt es sich um eine *Eisencarbonatquelle* (früher als Stahlquelle bezeichnet).
3. Überschreitet die Menge des freien Kohlendioxyds ($CO_2$) 1 g in 1 kg Wasser, so bezeichnet man diese Quelle als *Eisensäuerling*[1]).

Hinsichtlich der therapeutischen Wirkung sind die eisenhaltigen Mineralwässer als verdünnte Eisensalzlösungen, und zwar im allge-

[1]) Vgl. Deutsches Bäderbuch. Seite 286. Verlag von J. J. Weber, Leipzig 1907.

meinen als Ferrosalzlösungen zu beurteilen, falls nicht noch andere Stoffe in Frage kommen.

2. *Eisendoppelsalze.* Diese Klasse von Salzen spielt in den Arzneibüchern keine Rolle, und auch sonst scheinen sie medizinisch nur vereinzelt gebraucht zu werden. Verschiedene Eisendoppelsalze wie z. B. das bereits erwähnte Ammonium-Ferrosulfat (*Mohr*sches Salz) [$Fe(NH_4)_2 (SO_4)_2 \cdot 6\,H_2O$] und das Ferriammoniumsulfat (Ammoniak-Eisenalaun) ($Fe(NH_4)(SO_4)_2 \cdot 12\,H_2O$] bieten den praktischen Vorteil, daß sie wesentlich haltbarer sind als die einfachen Sulfate $FeSO_4$ und $Fe_2(SO_4)_3$. Sie werden deshalb in den chemischen Laboratorien viel benutzt und sollten auch zum medizinischen Gebrauch mehr herangezogen werden. Dies gilt besonders für das Ferroammoniumsulfat, das vor dem Eisenvitriol mancherlei Vorzüge hat.

### C. Wenig Eisen-Ion bildende Präparate.

1. *Schwach komplexe Eisensalze.*

2. *Komplexe Eisensalze.*

Die komplexen Salze unterscheiden sich von den Doppelsalzen durch die Ionenbildung. Die Lösungen der letzteren enthalten, wie wir soeben gesehen haben, die gleichen Ionen wie die einfachen Salze; in den komplexen Salzen sind dagegen Elemente, die sonst als selbständige Ionen auftreten können, Bestandteile zusammengesetzter „komplexer" Ionen, und infolgedessen zeigen diese Salze nur teilweise die Reaktionen der Einzelbestandteile. So bildet z. B. Ferrohydroxyd mit Cyankalium das komplexe Salz Ferrocyankalium: $Fe(OH)_2 + 6\,KCN = K_4Fe\,(CN)_6 + 2\,KOH$. Die Ionen dieses neugebildeten Salzes sind: $K^{\cdot}$ und $Fe\,(CN)_6''''$ (4-wertiges Ferrocyan-Ion). Eisen-Ion ist dagegen nicht oder doch nur in äußerst geringer Menge vorhanden. Dementsprechend gibt das Ferrocyankalium auch nicht die Reaktionen des $Fe^{\cdot\cdot}$-Ions beim Zusatz von $NH_3$, KOH, $H_2S$, $(NH_4)_2S$. Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Ferricyankalium $K_3Fe\,(CN)_6$, das das 3-wertige Ferricyan-Ion $Fe(CN)_6'''$ bildet. Das Eisen ist in hohem Grade befähigt, mehr oder weniger stark komplexe Salze und ähnliche Verbindungen zu bilden, in denen dieses Metall teils sehr fest, teils locker an andere Atome bzw. Atomkomplexe gebunden ist. So vermag das Eisen, wie bereits oben erwähnt wurde, mit den organischen Oxysäuren: Milchsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure einfache Salze und gleichzeitig auch komplexe Verbindungen zu bilden. Diese Stoffe stellen einen Übergang von den einfachen zu den komplexen Salzen dar. Ein Teil des Eisens wird in den Lösungen dieser Verbindungen als Ion abgespalten, ein Teil bleibt fest gebunden und demgemäß wird durch die vorgenannten Reagenzien nur ein Teil des Eisens angezeigt.

Ebenso wie das Eisen aus der Lösung seiner Salze bei Gegenwart von organischen Oxysäuren, wie Weinsäure und Zitronensäure, durch Alkalien nicht als Hydroxyd gefällt wird, hindern auch andere, Hydroxylgruppen enthaltende Stoffe, wie Zucker und Glycerin, diese Fällung. Es bilden sich hierbei komplexe Verbindungen, zu denen auch der sog. Eisenzucker (Ferrum oxydatum saccharatum) gehört. Um dies näher zu begründen, sei auf seine Darstellung nach dem Deutschen Arzneibuche kurz eingegangen. Er wird hergestellt durch Vermischen von frischgefälltem Eisenhydroxyd mit Zucker unter Hinzufügen von so viel Natronlauge, daß beim Erwärmen eine klare Lösung eintritt. Dann wird zur Trockene eingedampft. Der Eisenzucker löst sich in Wasser zu einer klaren, rotbraunen Flüssigkeit, aus der das Eisen weder durch kohlensaure, phosphorsaure noch ätzende Alkalien gefällt wird. Ferrocyankalium ruft keine Fällung von Berlinerblau hervor. Rhodankalium bewirkt keine blutrote Färbung von Rhodaneisen und Gerbsäurelösung keine blauschwarze Färbung. Dies weist darauf hin, daß es sich um eine ziemlich stark komplexe Eisenverbindung handelt, die sehr arm an Ferri-Ion ist. Immerhin ist dessen Konzentration so groß, daß Schwefelammonium alles Eisen als Schwefeleisen abzuscheiden vermag. Durch Erwärmen des Eisenzuckers mit Salzsäure wird der Komplex zerstört und das Eisen in Ferrichlorid übergeführt, das mit Ferrocyankalium als Berlinerblau gefällt werden kann. Diese Ausführungen zeigen, in welch großer Mannigfaltigkeit die komplexen Eisenverbindungen auftreten, von denen nur ein kleiner Teil exakt erforscht ist. Für die therapeutische Wirkung ist auch hier in erster Linie die Fähigkeit maßgebend, Eisen-Ion zu bilden. Je fester das Eisen im Komplex gebunden ist, um so geringer ist die „örtliche" Wirkung des Präparates, und um so weniger zeigt es den typischen zusammenziehenden, „tintenartigen" Eisengeschmack.

*3. Kolloide Eisenverbindungen.* Die Eisenverbindungen neigen sehr dazu, in den kolloiden Zustand überzugehen. Die besonderen Eigenschaften, die den kolloiden Zustand auszeichnen, sind durch die äußerst feine Zerteilung des Stoffes bedingt, die nur durch den molekular- und ionendispersen Zustand der sog. „krystalloiden Lösungen" übertroffen wird. Das Eisenhydroxyd und die basischen Eisensalze sind besonders befähigt, kolloide Lösungen zu bilden. Da das Eisenhydroxyd eine äußerst schwache Base ist, sind die Ferrisalze, wie z. B. das Ferrichlorid, in wäßriger Lösung sehr weitgehend hydrolysiert. Wie schon oben bemerkt wurde, rührt die braunrote Färbung der Ferrichloridlösungen von dem durch Hydrolyse gebildeten und kolloid gelöst bleibenden Eisenoxychlorid her. Wird der kolloide Zustand durch Erhitzen entsprechend verdünnter Eisenchloridlösungen aufgehoben, so scheidet sich Ferrihydroxyd in Flocken ab. Als typisches Beispiel für diese Präparatengruppe kann die Eisenoxychloridlösung (Liquor ferri oxychlorati) und

in vermehrtem Maße die dialysierte Eisenoxychloridlösung (Liquor ferri oxychlorati dialysati) dienen. Sie werden hergestellt durch Fällen von Eisenchloridlösung mit Ammoniak und vorsichtiges Auflösen des gut ausgewaschenen Niederschlages in wenig Salzsäure bei niederer Temperatur. Beim Liquor ferri oxychlorati der 4. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches entspricht das Mischungsverhältnis des gebildeten Eisenchlorids zum Ferrihydroxyd ungefähr der Formel $FeCl_3 \cdot 8\,Fe(OH)_3$. Das Ferrihydroxyd ist darin als Ferrihydrosol enthalten. Die dialysierte Eisenoxychloridlösung enthält auf eine Molekel $FeCl_3$ mindestens 20 Molekeln $Fe(OH)_3$ und wird in der Weise hergestellt, daß eine Eisenoxychloridlösung solange durch Pergamentpapier dialysiert wird, bis eine Probe des umgebenden Wassers nach dem Ansäuern mit Salpetersäure durch Silbernitrat nur noch schwach opalisierend getrübt wird.

Beim Dialysationsvorgange diffundieren im wesentlichen nur das Wasserstoff-Ion und das Chlor-Ion der hydrolytisch abgespaltenen Salzsäure sowie in beschränktem Maße etwas Ferri-Ion. Die Molekelkomplexe des Eisenhydroxyds können jedoch infolge ihrer Größe nicht durch die Poren des Pergamentpapieres hindurchtreten. Konzentrierte Salzlösungen und auch verdünnte Schwefelsäure scheiden das kolloid gelöste Ferrihydroxyd in Form einer gelblich braunroten Gallerte ab.

Die kolloiden Eisenpräparate üben, da sie in hohem Grade frei von Eisenion und anderen ionogenen Stoffen sind, eine sehr milde Wirkung sowohl beim Einbringen in den Magen-Darmkanal als auch beim Einspritzen in die Blutbahn aus. Sie gehören wahrscheinlich zu den Arzneiformen, die in Zukunft eine große Rolle spielen werden.

*4. Eisenorganische Verbindungen.* Auf die Wirkung dieser Präparate hatte man große Hoffnungen gesetzt in der Annahme, daß sie als „organisch gebundenes“ Eisen im menschlichen Körper unmittelbar zur Resorption gelangen könnten. Auf Grund der neueren Forschungen, unter denen in erster Linie die von *E. Abderhalden* zu nennen sind, hat sich jedoch herausgestellt, daß auch die organischen Eisenverbindungen im Magen-Darmkanal weitgehend abgebaut werden und daß das Eisen wahrscheinlich in einer ähnlichen Form wie anorganisch dem Körper zugeführtes Eisen zur Resorption gelangt. Die organischen Eisenverbindungen und besonders die Eiseneiweißpräparate gehören im allgemeinen zu den Kolloiden. Als Gruppenbeispiel sei die Eisenalbuminatlösung (Liquor Ferri albuminati) angeführt, die eine sehr große Verbreitung gefunden hat. Auch hier gewährt die Mitteilung ihrer Darstellung einen Einblick in die für ihre Wirkungsweise maßgebenden Eigenschaften. Zu ihrer Herstellung mischt man nach dem Deutschen Arzneibuch frisches Eiereiweiß mit viel Wasser und setzt nach dem Erwärmen auf 50° allmählich dialysierte Eisenoxychloridlösung zu. Hierbei scheidet sich ein Niederschlag von Eisenalbuminat ab, der nach dem Auswaschen

in wenig Natronlauge gelöst wird. Der Lösung wird Weingeist, aromatische Tinktur und Zimtwasser sowie so viel Wasser hinzugefügt, daß das Präparat 0,4% Eisen enthält. Die Eisenalbuminatlösung stellt eine rotbraune, klare, nur in auffallendem Licht trübe (Tyndall-Phänomen), sehr schwach alkalische Flüssigkeit dar, die nicht nach Eisen schmeckt. Das Eisen ist weder mit Gerbsäure noch mit Kaliumferrocyanid nachzuweisen, wohl aber nach dem Ansäuern mit Salzsäure. Ammoniak bewirkt keine Veränderung, während Natron- und Kalilauge nach kurzer Zeit eine Ausscheidung (Gelbildung) hervorrufen. Schwefelammonium ruft zunächst nur eine dunkle Färbung, alsbald jedoch eine Fällung hervor. Säuren, in geringen Mengen zugesetzt, bewirken einen flockigen, rotbraunen Niederschlag, der durch einen Überschuß des Fällungsmittels unter Abscheidung von reinen, weißen Eiweißflocken seine braune Farbe verliert. Auf Grund dieses Verhaltens haben wir es hier mit einer Eiweißverbindung zu tun, die gleichzeitig die Eigenschaften der stark komplexen Ferrisalze wie auch der Kolloide zeigt. Das Präparat hat infolgedessen auch bei sehr sorgfältiger Herstellung die Eigenschaft des „Alterns", d. h. die kolloiden Teilchen werden immer größer, und schließlich kommt es zur Entstehung eines Gels oder zur Niederschlagsbildung. Zur Vermeidung dieser Mißstände wurden mancherlei Vorschriften ausgearbeitet und Präparate in den Handel gebracht, deren Herstellung aber meist geheim gehalten wird. In therapeutischer Hinsicht sind die Eiseneiweißpräparate ähnlich zu beurteilen wie die stark komplexen und kolloiden Präparate.

Eine besondere Stellung nehmen die aus *gewissen tierischen Organen hergestellten eisenorganischen Präparate* ein. Der große Einfluß, den die Theorien *Bunges*, *Schmiedebergs* u. A. über die Eisenresorption auf die Herstellung und Bewertung der therapeutischen Eisenpräparate gehabt haben, wurde schon in der Einleitung hervorgehoben. Doch sei auch hier an einem Beispiel die grundsätzliche Auffassung über diese Gruppe der eisenorganischen Präparate zu erläutern versucht. *O. Schmiedeberg* gelang es 1894 aus Schweinsleber das *Ferratin* herzustellen. Nach seiner Ansicht ist das Eisen hierin an Eiweißstoffe, die den Charakter von Säuren haben, nicht salzartig, sondern in eigenartiger Weise organisch gebunden, und er betont ganz besonders, daß ein grundlegender Unterschied zwischen Ferratin und Eisenalbuminat bestünde. Das Ferratin bildet eine lichtbraune, fast geschmacklose Masse, die 6% Eisen enthält und sich in frisch bereitetem Zustande sehr leicht, nach dem Trocknen und Aufbewahren aber nur beim Erwärmen allmählich löst. *Schmiedeberg* hat auch die künstliche Darstellung des Ferratins gelehrt. Er ging dabei von der Überlegung aus, daß die gewöhnlichen Eiweißstoffe, z. B. Globuline und Albumine, ähnlich wie Säureanhydride zu Säuren aufgeschlossen werden, die er zusammenfassend als Albuminsäuren bezeichnet. Diese

sollen sich mit den Basen der Alkali-, Erdalkali- und Schwermetalle zu albuminsauren Salzen oder Albuminaten verbinden. Erhitzt man albuminsaures Eisenoxyd in alkalischer Lösung, so soll es sich in Ferratin umwandeln, das nach *Schmiedeberg* nicht mehr als ein Eisenalbuminat, sondern als Ferrialbuminsäure aufzufassen ist. Neuerdings wird das Ferratin auf künstlichem Wege durch Vermischen von Hühnereiweißlösung mit Kaliumferritartrat und Natronlauge, Erhitzen und Ausfällen des Ferrialbumins durch Weinsäure erhalten. Es ist ein rotbraunes Pulver mit ebenfalls etwa 6% Eisengehalt. *Schmiedeberg* läßt es dahingestellt, ob das Ferratin, wie es in dem tierischen Organ vorkommt, die einzige als Nährstoff verwertbare Eisenverbindung der tierischen und pflanzlichen Nahrungsmittel ist. Sicher sei, daß das Eisen in allen Nahrungsmitteln in derselben Weise gebunden vorkomme wie im Ferratin. Nach seiner Ansicht wird ferner das mit der Nahrung aufgenommene Ferratin nach der Resorption in den Organen als solches zunächst als Reservestoff abgelagert, um dann nach Maßgabe des Bedarfs des Blutes und der Gewebe verbraucht zu werden. Die Resorption des Ferratins sei vom Magendarmkanal aus deshalb möglich, weil in ihm das Eisen derartig an Eiweißstoffe gebunden sei, daß es mit diesen zusammen durch die Epithelschicht hindurchgehen könne, ohne an ihr, wie das Eisen der Salze, haften zu bleiben und die Veränderung hervorzubringen, die man als Ätzung bezeichnet. Nach dem gegenwärtigen Stande der Wissenschaft ist das Ferratin als eine Eisen-Eiweißverbindung aufzufassen, in der das Eisen in komplexer Form enthalten ist. In ammoniakalischer Lösung färbt sich die Flüssigkeit erst allmählich infolge der Bildung von Schwefeleisen dunkel. Das Eisen ist demnach sehr fest an den organischen Komplex gebunden. Es ist fraglich, ob die Annahme, daß das Ferratin unverändert resorbiert werden kann, richtig ist. Dementsprechend sind auch die von *Schmiedeberg* geäußerten Ansichten über die weiteren Schicksale des Ferratins im Körper zu beurteilen.

Was hier über das Ferratin gesagt ist, dürfte im allgemeinen auch für andere hierhergehörige Eisenverbindungen, insbesondere die sogenannten Eisenblutpräparate, gelten. Ein grundsätzlicher Vorteil kann daher den Eisenblutpräparaten vor anderen Eisenpräparaten nicht zuerkannt werden. Zur Begründung dieses Standpunktes sei nochmals auf das verwiesen, was gegen die Annahme einer direkten Resorption von Hämoglobin gesagt wurde.

## VII. Normung der medizinischen Eisenpräparate.

*Herstellung neuer gut definierter medizinischer Eisenpräparate.*

In einer unlängst erschienenen Abhandlung[1]) hat der eine von uns nachgewiesen, daß es bei der Prüfung der Arzneimittel nicht nur auf

[1]) *Theodor Paul,* loc. cit.

die Feststellung des Reinheitsgrades ankommt, worauf in den verschiedenen Arzneibüchern in immer steigendem Maße besonderer Wert gelegt wird, sondern daß ihre sonstige Beschaffenheit (chemische Zusammensetzung, Zustandsform, Zerteilungsgrad, Gehalt an wirksamen Bestandteilen, Veränderung beim Aufbewahren und sonstige Eigenschaften) mehr berücksichtigt werden müssen als bisher. Dies gilt insbesondere auch für die Eisenpräparate, was in Anlehnung an die vorgenannte Abhandlung an einigen Beispielen erläutert werden soll.

Beim reduzierten Eisen (Ferrum reductum) begnügen sich das Deutsche Arzneibuch, wie auch die meisten Arzneibücher anderer Länder, mit der Feststellung des Gehaltes an elementarem Eisen und der qualitativen Prüfung auf Verunreinigungen mit Schwefel, Arsen und wasserlöslichen Salzen. Bei der therapeutischen Verwendung kommt es aber darauf an, daß das Präparat im Magen-Darmkanal leicht gelöst und resorbiert wird. Dies hängt in erster Linie von der chemischen Zusammensetzung ab, da das Präparat neben dem elementaren Eisen wesentliche Mengen (bis 10% und darüber) von Eisensauerstoffverbindungen enthält, deren Löslichkeit in sehr verdünnten Säuren verschieden sein kann und die auch zur physikalisch-chemischen Beschaffenheit des Präparates in Beziehung stehen. Wir wissen neuerdings, daß der Vorgang der Reduktion des Eisenoxyds durch Wasserstoff im wesentlichen in 3 Stufen verläuft, wobei die Gleichgewichte zwischen den Stoffen $Fe_2O_3$, $Fe_3O_4$, FeO, Fe und Wasserdampf eine Rolle spielen. Es sollte daher, solange es nicht möglich ist die erforderlichen Eigenschaften des reduzierten Eisens durch eine Prüfung des fertigen Präparates sicherzustellen, vorgeschrieben werden, daß dessen Herstellung unter besonderen Versuchsbedingungen geschieht (Eigenschaften des als Ausgangsmaterial dienenden Eisenoxyds, Einhalten einer bestimmten Temperatur bei der Reduktion usw.).

Die Feststellung des Zerteilungszustandes, d. h. die Oberflächenentwicklung spielt eine wesentliche Rolle, da von ihr die chemische Reaktionsfähigkeit und damit auch die pharmakologische Wirkung abhängen. Dies kommt insbesondere bei den kolloiden Eisenpräparaten, wie z. B. der dialysierten Eisenoxychloridlösung (Liquor ferri oxychlorati dialysati) und der Eisenalbuminatlösung (Liquor ferri albuminati), die bereits oben als Beispiel dienten, in Betracht. Wir haben Ursache anzunehmen, daß Stoffe im kolloiden Zustande, deren Teilchengröße sich im allgemeinen zwischen 100 $\mu\mu$ bis herab zu 1 $\mu\mu$ bewegt, direkt zur Resorption gelangen können. Je kleiner die Teilchen sind, um so leichter wird die Resorption erfolgen können, und man muß bei der Herstellung eines solchen Präparates hierauf besonders Bedacht nehmen. Die Konstitution der kolloiden Arzneimittel konnte bis auf den heutigen Tag nur sehr unvollkommen aufgeklärt werden, so daß

sich die Prüfungsvorschriften in den Arzneibüchern auf wenige allgemeine Reaktionen beschränken mußten. Deswegen sollten in dieser Richtung besondere Vorschriften aufgenommen werden, sei es die Angabe von Herstellungsverfahren, nach denen die Präparate in wirklich sich gleichbleibender Beschaffenheit bereitet werden können, sei es die Bestimmung der Teilchengröße nach einer zuverlässigen Methode.

Bei den kolloiden Präparaten muß ferner Sorgfalt auf den Vorgang des „Alterns“ gelegt werden, der im wesentlichen in einer allmählichen Vergrößerung der kolloiden Teilchen durch Zusammenballen besteht und mit Ausfällung, d. h. der Aufhebung des kolloiden Zustandes, endet. Die Alterungsgeschwindigkeit eines kolloiden Präparates hängt ab von seiner Herstellungsweise, der Art und Menge des zugesetzten Schutzkolloids, der Aufbewahrung (Temperatur, Licht, Beschaffenheit der Aufbewahrungsgefäße), vom Vorhandensein von Elektrolyten usw., ohne daß es bisher möglich war, über diese Einflüsse genaue Angaben zu machen. Die sich beim Altern abspielenden Vorgänge sind für die subcutane und noch mehr für die intravenöse Anwendung der kolloiden Präparate von großer Bedeutung. Wie die Erfahrung gelehrt hat, können Lösungen, die mangelhaft hergestellt oder längere Zeit oder in ungeeigneter Weise aufbewahrt wurden, bei der Einspritzung in die Blutbahn durch die Elektrolyte oder andere Bestandteile des Blutes zur Abscheidung gebracht werden und zu tödlich verlaufenden Thrombosen Anlaß geben.

Die Art und Dauer der Aufbewahrung spielt bei manchen Eisenpräparaten auch insofern eine Rolle, als die Ferroverbindungen das Bestreben haben, in die entsprechenden Ferriverbindungen, vielfach unter Bildung basischer Salze, überzugehen, bei denen die Resorptionsverhältnisse wesentlich verschlechtert werden können. Als ein ausgezeichnetes Mittel zur Verminderung der Oxydationsgeschwindigkeit haben wir oben bereits den Zucker kennengelernt, der als negativer Katalysator wirkt. Es ist aber auch dessen Wirksamkeit zeitlich beschränkt, und man darf die Präparate nicht zu alt werden lassen. Manche Präparate, wie z. B. die *Blaud*schen Pillen, deren Wirksamkeit auf der leichtlöslichen Zustandsform des Ferrocarbonats beruht, sollten stets frisch zubereitet werden.

Als wirksames Agens der Eisenpräparate haben wir oben das zwei- und dreiwertige Eisen-Ion kennengelernt, für dessen Konzentrationsbestimmung wir leider bis jetzt noch keine zuverlässige und praktisch erprobte Methode haben. Es steht zu erwarten, daß uns die moderne Elektrochemie den Weg hierfür zeigen wird. Auf die Bedeutung, die die Lösung dieses Problems für die systematische Einteilung der Eisenpräparate und die Beurteilung der therapeutischen Wirkung im Einzelfalle hat, ist bereits oben hingewiesen worden. Sie wird uns auch die

Mittel und Wege an die Hand geben, um neue medizinische Eisenpräparate von ganz bestimmter therapeutischer Wirkung herzustellen.

Bevor man an die Aufstellung von Prüfungsvorschriften eines Arzneimittels herantreten kann, muß dessen Normung vorgenommen werden. Unter der *Normung eines Arzneimittels* versteht man die Festsetzung der für seinen Verwendungszweck erforderlichen Beschaffenheit (Normen), chemische Zusammensetzung, Zustandsform, Zerteilungsgrad, Gehalt an wirksamen Bestandteilen, Reinheitsgrad, Veränderungen beim Aufbewahren und sonstige Eigenschaften, worauf bereits hingewiesen wurde. Die Normung muß alles das umfassen, was für die Erzielung der maximalen therapeutischen Wirkung und für die Ausnützung eines Arzneimittels wesentlich ist.

Soweit es sich um chemische Präparate handelt, sollte die Normung von pharmazeutischen Chemikern und ärztlichen Sachverständigen unter besonderer Mitwirkung von Vertretern der chemischen Industrie erfolgen. Letztere sind am besten in der Lage zu beurteilen, ob bzw. inwieweit die an ein Präparat zu stellenden Forderungen in der Praxis erfüllt werden können, ohne daß eine übermäßige Verteuerung eintritt.

## VIII. Schlußbetrachtungen.

Im vorstehenden wurde versucht, die Eisenpräparate an Hand einer der wichtigsten Bedingungen ihrer chemischen Reaktionsmöglichkeit, nämlich der Fähigkeit Eisen-Ion zu bilden, mit ihrer therapeutischen Wirkung und ihrem sonstigen physiologischen Verhalten in Einklang zu bringen. Damit konnten auch neue Gesichtspunkte für die Einteilung der medizinischen Eisenpräparate gewonnen werden. Die chemische Wissenschaft ist noch nicht so weit fortgeschritten, daß ihre Ergebnisse sich allgemein auf die Therapie anwenden lassen.

Alles, was bisher erörtert wurde, bezieht sich aber nur auf die eine Komponente, nämlich das Eisen und seine Verbindungen. Die andere Komponente für die Möglichkeit der therapeutischen Wirkung liegt im Körper, seinen Zellen und Säften in gesundem und krankem Zustand. Inwiefern diese die jeweilige Wirksamkeit der Eisentherapie beeinflussen, setzt ein neues Studium solcher Möglichkeiten voraus, wenn die Wissenschaft dazu in systematischer Weise Stellung nehmen soll.

Das große Dunkel, das der Wirksamkeit des Eisens außer in seiner Blutverbindung, dem Hämoglobin, auch in seinen sonstigen Bindungsformen im Protoplasma noch anhaftet, sollte in dieser Abhandlung an Hand der Vorstellung seiner „tonischen" Wirkung, seiner vermutlichen katalytischen Wirkung (Sauerstoffübertragung) und seiner Wirkung als Nährstoff nur in kürzesten Umrissen hervorgehoben werden, um zu zeigen, wo die künftige Forschung noch nahezu unbetretenes Gebiet zu klären haben wird.

## IX. Zusammenfassung.

Die wesentlichsten Ergebnisse der vorstehenden Abhandlung lassen sich kurz in folgende Sätze zusammenfassen.

1. Der Versuch, neue Gesichtspunkte für die Anforderungen zu gewinnen, die an die Eigenschaften der medizinischen Eisenpräparate gestellt werden müssen, konnte auf Grund der neueren Fortschritte der Wissenschaft auf medizinischem und chemischen Gebiete durchgeführt werden.

2. Für die Festsetzung der an die medizinischen Eisenpräparate zu stellenden Anforderungen kommen in erster Linie folgende aus dem biologischen Verhalten des Eisens sich ergebende Gesichtspunkte in Betracht:

a) Die Feststellung, daß anorganisches Eisen im Körper resorbiert und assimiliert wird und daß die Resorption ganz vorwiegend nur im Anfangsteil des Darmes möglich ist.

b) Die Tatsache, daß die mit der Nahrung aufgenommenen eisenorganischen Verbindungen im Magen-Darmkanal bis zu den einfachsten Eisensalzen abgebaut werden können.

c) Die Erkenntnis, daß die Reaktionsfähigkeit der Eisenpräparate gegenüber den Körperflüssigkeiten, dem Protoplasma und den Geweben Hand in Hand geht mit der Fähigkeit des betreffenden Präparates Eisen-Ion zu bilden.

3. Das Eisen, das zu den lebenswichtigen und unersetzlichen Bestandteilen des menschlichen Körpers gehört, ist kein Medikament im engeren Sinne, sondern gehört zu den „Nahrungsstoffen mit besonderer Wirkung". „Auf der einen Seite dient das Eisen als Baustein für Blutfarbstoffbildung, und dann hat es außerdem in allen Zellen andere bedeutende Aufgaben zu erfüllen" (*E. Abderhalden*).

4. Auf Grund der Erfahrungen, daß einerseits stark ionisierte Eisenverbindungen (Salze starker Säuren) in größerer Konzentration nachteilig auf die Gewebe einwirken und daß andererseits zu fest gebundenes Eisen nicht oder nur unvollständig resorbiert wird, ergibt sich, daß die günstigste Heilwirkung von solchen Eisenpräparaten zu erwarten ist, deren Verhalten zwischen beiden Extremen liegt. Dies wurde einmal an der schlechten Resorbierbarkeit des Bluteisens gezeigt, das andere Mal an einer Reihe von Eisenpräparaten, deren Heilwirkung insbesondere bei Chlorose auf Grund der ärztlichen Erfahrung erwiesen ist: Ferrocarbonat (Blaudsche Pillen), den Eisensalzen der organischen Oxysäuren (Milchsäure, Apfelsäure, Zitronensäure), Jodeisensirup, Eisenzucker.

5. Auf Grund der Erkenntnis, daß das physiologisch-chemische Verhalten und damit auch die therapeutische Wirkung der Eisenverbindungen Hand in Hand geht mit ihrer Fähigkeit Eisenion zu bilden, wurde eine systematische Einteilung der medizinischen Eisenpräparate aufgestellt. Diese Einteilung gestaltet sich folgendermaßen:

a) Bei der gewählten Reihenfolge nimmt die Konzentration des Eisenions im allgemeinen immer mehr ab, auch wenn man die Konzentration des Gesamteisens in den Eisenverbindungen konstant wählt.

b) Die Eisenpräparate werden zu Gruppen zusammengefaßt, deren einzelne Glieder sowohl hinsichtlich ihres chemischen und physiologisch-chemischen Verhaltens Ähnlichkeit zeigen. Die einzelnen Gruppen lassen sich bis zu einem gewissen Grade zu einer kontinuierlichen Reihe derartig anordnen, daß die Endglieder der benachbarten Gruppen sich in ihrer Wirkung nahestehen, obwohl sie hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung verschiedenen Stoffklassen angehören können.

c) Die vorliegende systematische Einteilung gewährt dem kundigen Arzte die Möglichkeit, das für den einzelnen Krankheitsfall am besten geeignete Eisenpräparat auszuwählen.

d) Die große Mannigfaltigkeit der Eisenpräparate läßt sich auf wenige Typen beschränken, wodurch das ganze Gebiet übersichtlicher gestaltet wird.

6. Vor Aufstellung der Prüfungsvorschriften für ein medizinisches Eisenpräparat muß dessen Normung vorgenommen werden. Unter der Normung eines Arzneimittels versteht man die Festsetzung der für seinen Verwendungszweck erforderlichen Beschaffenheit (Normen): chemische Zusammensetzung, Zustandsform, Zerteilungsgrad, Gehalt an wirksamen Bestandteilen, Reinheitsgrad, Veränderungen beim Aufbewahren und sonstige Eigenschaften. Die Normung muß alles das umfassen, was für die Erzielung der maximalen therapeutischen Wirkung und für die Ausnützung eines Arzneimittels wesentlich ist.

München, am Schlusse des Sommersemesters 1923.

---

(Aus dem Sanatorium Groedel, Bad-Nauheim.)

# Der Einfluß der kardialen und innersekretorischen Komponente beim Ausfall des Wasserversuchs.

Von
Privatdozent Dr. **Fr. Groedel** und Dr. **Georg Hubert**, Bad-Nauheim.

Mit 14 Kurven im Text.

*(Eingegangen am 18. November 1923.)*

Seit der Einführung des Wasserversuchs durch *Volhard* als Funktionsprüfungsmethode der Niere hat man je nach dem Ausfall der Probe auf bestimmte Störungen der Nierenfunktion geschlossen. Man ging sogar so weit, je nach dem Ausfall der Probe Störungen verschiedener Partialfunktionen anzunehmen und mit Hilfe der verschiedenen Wasserversuchskurven diagnostische Rückschlüsse auf die Art und den Sitz der Nierenerkrankungen zu ziehen. Man kam zu diesen Ergebnissen durch Anwendung des Wasserversuchs bei klinisch sichergestellten Nierenkrankheiten und fand dabei fast ausnahmslos typische Veränderungen der Wasserversuchskurve. Während je nach Art und Ausdehnung der Nierenerkrankung eine Wasserretention oder eine mangelnde Diluations- und Konzentrationsfähigkeit, also eine Störung der Akkommodationsbreite gefunden wurde, ergab der Wasserversuch bei Gesunden ein ganz anderes Bild, die sog. Normalkurve. Von 1500 ccm Tee scheidet der Normale etwa $^5/_6$ bis 100 % der Flüssigkeit in 4 Stunden wieder aus. Das spezifische Uringewicht sinkt dabei auf 1000—1002. Entzieht man hiernach dem Patienten jegliche Flüssigkeit in der Nahrung, läßt ihn aber reichlich eiweißhaltige Trockenkost nehmen, dann beobachtet man 4 und 6 Stunden nach dem Entzug der Flüssigkeit eine hohe Konzentration des Harns bis zu einem spezifischen Gewicht von 1030 und mehr. Die in dieser Zeit gelassene Urinmenge ist sehr gering.

Wir verwendeten den Wasserversuch bei einer sehr großen Zahl von Nierenschädigungen und konnten uns gleichfalls von den von *Volhard* u. a. beschriebenen typischen Abweichungen überzeugen. Bei doppelseitigen Nierenerkrankungen im latenten oder manifesten Stadium der Niereninsuffizienz wird jeder, der die Methode anwendet, typische Kurvenbilder sehen, vor allem eine Störung der Akkommodationsbreite

finden. Damit scheint aber noch nicht zwingend bewiesen, daß für die Abweichungen in der Kurve immer nur Störungen in der Nierenfunktion allein verantwortlich sind. Man könnte ja zu dieser Auffassung kommen, wenn man den Wasserversuch nur bei Nierenkranken und zum Vergleich bei ganz gesunden Individuen anstellt. Es ist aber von anderen Autoren und auch von *Volhard* bereits mit Nachdruck betont worden, daß der Wert der Nierenfunktionsprüfung mit Hilfe des Wasserversuchs bei sichtbaren Ödemen erlischt. Aus diesen Überlegungen heraus stellten wir den Wasserversuch auch bei anderen nicht nierenkranken Patienten mit Störungen im Wasserhaushalt an und geben hier das Ergebnis unserer Untersuchungen wieder.

Es mußte von vornherein eine Störung in der Wasserausscheidung erwartet werden bei Patienten mit steigenden oder bereits hochgradig entwickelten Ödemen auch nicht renaler Art, also vor allem bei absoluter Kreislaufinsuffizienz. Infolge der in solchen Fällen behinderten Wasserausscheidung ohne Erkrankung der Niere mußte ferner rein sekundär eine Herabsetzung der Diluation vorausgesetzt werden. Wieweit die Konzentrationsfähigkeit vom Normaltyp abweicht, mußte erst das weitere Studium ergeben. Eine dritte Gruppe von Patienten hat eine Störung des Wasserhaushalts auf dem Boden innersekretorischer Faktoren. Auch hier ist mit einer Abweichung der Kurve vom Normaltyp zu rechnen. Auf die Art der Abweichung wollen wir später im einzelnen zu sprechen kommen.

Wir legten uns drei Fragen vor:

1. Kann der Wasserversuch Abweichungen vom Normaltyp aufweisen auch ohne Störungen der Nierentätigkeit?

2. Welche Krankheiten führen außer den Nierenkrankheiten zu solchen Abweichungen?

3. Lassen sich aus typischen Abweichungen Rückschlüsse auf die zugrunde liegenden Ursachen ziehen und damit eine Differentialdiagnose zwischen renal bedingten und nicht renal bedingten Störungen ermöglichen?

Wir bedienten uns einer Modifikation der von *H. Strauss* angegebenen Methode, mit der es gelingt, an einem einzigen Tage alle drei Funktionen zu prüfen. Unsere Versuchsanordnung war folgende: Vor Beginn des Versuches entleert der Patient seine Blase. Zum Versuch wird nachstehende Kost genommen:

8 Uhr: 1500 ccm Tee in $^1/_4$ Stunde zu trinken.

12 Uhr: 250 g Schnitzel am Rost gebraten mit 4 Scheiben trockenem Toast.

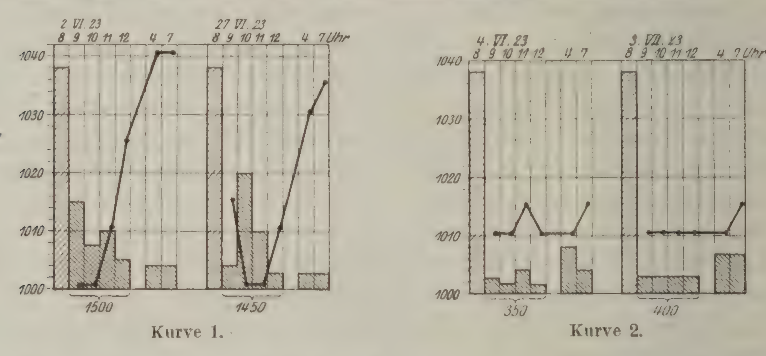
4 Uhr: 4 Toast mit Butter ohne Flüssigkeit.

$7^1/_2$ Uhr: 2 Eier, 4 Toast mit Butter, 200 ccm Tee.

Durch diese Kostanordnung scheinen uns besonders günstige Ver-

hältnisse für die Verdünnungs- und Konzentrationsfähigkeit gegeben zu sein, da der Patient nur einmal am Morgen Flüssigkeit zu sich nimmt und erst wieder nach Beendigung des Versuches 200 ccm Tee genießen darf. Abweichend von anderen Untersuchern verordneten wir auch am Abend eine quantitativ festgelegte Kost, wegen quantitativer Bestimmung des Kochsalzes, des Harnstoffes und der Harnsäure im 24stündigen Urin, Messungen, die nicht in den Rahmen des obigen Themas gehören.

Daß wir in der Tat mit dieser Versuchsanordnung ganz besonders starke Ausschläge in der Akkommodationsbreite erhalten, davon konnten wir uns an zahlreichen Kontrollversuchen bei Gesunden immer wieder überzeugen. So zeigt z. B. Normal-Kurve 1 Schwankungen im spezifischen Gewicht von 1000—1040. Ähnliche Bilder ließen sich noch viele anreihen. Wir können aber aus Raummangel für die einzelnen Gruppen nur immer einige Kurven als Beispiele wiedergeben und müssen uns auch bei den Krankengeschichten auf die wesentlichsten Züge beschränken.



Kurve 1. Kurve 2.

Kurve 2 zeigt zunächst das Resultat bei einer schweren arteriosklerotischen Schrumpfniere im Stadium schwerster renaler und sekundärer kardialer Insuffizienz.

Der 49jährige Pat. klagt über Kurzatmigkeit, Reizhusten, Rückenschmerzen, Eingenommenheit des Kopfes und Appetitlosigkeit. In letzter Zeit Abnahme der Sehkraft, sexuelle Infektion wird negiert. Befund: Cor bovinum, Hypertrophie des linken Ventrikels, Herztransversaldurchmesser 18,5, basale Lungenbreite 26,6, Aortenbreite 7,0, Aortenlänge 7,3, Galopprhythmus. Drahtpuls, 120 in der Minute. Blutdruck 125 : 230 Hg. Stauungsbronchitis, keine sichtbaren Ödeme.

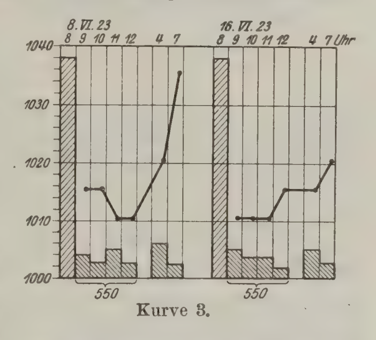
Urinbefund: Spez. Gewicht 1009, Eiweiß 1,08‰, hyaline, granulierte und wachsartige Zylinder, Nierenepithelien. Reststickstoff 29,84, Harnsäure 7 mg %. Retinitis haemorrhagica acuta.

In der Kurve 2 sehen wir entsprechend der Schwere der Erkrankung alle Funktionsqualitäten gestört. Es besteht eine Wasserretention höchsten Grades. Bis 12 Uhr werden nur 350 ccm, im ganzen Tage 830 ccm Wasser ausgeschieden. Der Wasserstoß führt zu gar keiner

Diluationsreaktion mehr. Das spez. Gewicht ist entsprechend dem renalen Torpor absolut fixiert. Ebenso bleibt die Trockenkost ohne jeden Einfluß auf die Konzentration des am Nachmittag gelassenen Urins. Das höchste spez. Gewicht ist nur 1015. Der Unterschied zu Kurve 1 ist außerordentlich eindringlich.

Ausgehend von unserer allgemeinen Fragestellung, wieweit etwa kardiale Momente den Ausfall des Wasserversuchs beeinflussen, haben wir, soweit es äußere Gründe zuließen, nach Beendigung der klinischen Behandlung immer einen zweiten Wasserversuch gemacht. Oft läßt gerade erst die Kontrollprobe die wahre Ursache für die Abweichung vom Normaltyp erkennen. Findet man nämlich beim Kontrollversuch einen deutlich erkennbaren Unterschied, so kann man nach einer 4—8 Wochen dauernden Behandlung nur schwer an einen Rückgang der durch Schrumpfniere geschädigten Funktion denken, wir erklären zwangloser eine solche Besserung durch andere Ursachen, z. B. durch Hebung der Herzkraft und Besserung des Kreislaufs. Umgekehrt schließen wir bei unverändertem Ausfall des Wasserversuchs trotz gebesserter Kreislaufinsuffizienz auf eine rein renal bedingte Störung. So liegen z. B. die Verhältnisse in unserem Fall. Durch Behandlung mit Digitalis, Diuretin und mit lactovegetabiler Kost gelang es uns, die Herzinsuffizienz zu bessern, der Galopprhythmus verschwand, die Stauungsbronchitis ging zurück, die Diurese stieg von Woche zu Woche, der nach 4 wöchiger Behandlung wiederholte Wasserversuch ergab aber das gleiche Resultat.

Kurve 3 zeigt uns das Bild schwerster renaler Insuffizienz ohne zur Zeit nennenswerte Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens bei einer gichtischen Schrumpfniere.



Kurve 3.

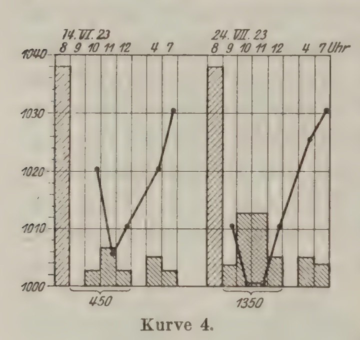
Der 54jähr. Pat. leidet an universeller schwerer Gicht in allen kleinen Gelenken mit häufigen akuten Schüben. Das Herz ist etwas nach links verbreitert, leicht hypertrophiert. Herztransversaldurchmesser 14,6, basale Lungenbreite 24,6, Aortenbreite 6,0, Aortenlänge 7,1. Die Töne sind unrein, leise, der zweite Aortenton akzentuiert und klingend. Blutdruck 100 : 170 Hg.

Urinbefund: Spez. Gewicht 1014, Eiweiß 0,12‰, Nierenepithelien und hyaline Zylinder. Keinerlei klinisch erkennbare renale oder kardiale Insuffizienz.

Der Wasserversuch deckt aber eine hochgradige funktionelle Störung auf. Wir sehen eine erhebliche Wasserretention und eine vollkommen aufgehobene Diluation. Dagegen ist eine gewisse Konzentrationsfähigkeit noch vorhanden. Beim ersten Versuch war ein übermäßig heißer Tag, der Patient schwitzte stark, wir sahen daher eine auffallend

gute Konzentration bis 1035. Der zweite Versuch 8 Tage später bei kühler Witterung ergab aber eine deutliche Störung aller drei Qualitäten. Solche Kurven bei chronischen Nierenerkrankungen sind hinlänglich bekannt.

Wir kommen jetzt zum Studium des Wasserversuchs bei nachgewiesenen, deutlichen oder latenten Herzinsuffizienzen, durch die gleichfalls Abweichungen in der Wasserversuchskurve bedingt werden und zu falscher Deutung Veranlassung geben könnten. In den meisten Fällen handelt es sich um eine deutliche Wasserretention. Ziemlich oft, aber nicht so häufig ist auch die Diluation gestört, nur in sehr schweren Fällen die Konzentrationsfähigkeit herabgesetzt. Das wesentliche Unterscheidungsmerkmal gegen renale Insuffizienz ist aber die Veränderlichkeit der Kurve bei wiederholter Prüfung je nach dem Zustand des Kreislaufs. Wir können im Beginn einer Behandlung die schwersten Ausfallserscheinungen beobachten und nach verhältnismäßig kurzer Zeit bei erfolgreicher Beeinflussung des Kreislaufs eine Normalkurve feststellen. Das kommt bei renaler Insuffizienz ohne sichtbare Ödeme niemals vor.



Kurve 4.

Als eindrucksvollstes Beispiel für eine Abweichung der Wasserversuchskurve bei kardialer Insuffizienz diene Kurve 4.

Es handelt sich um eine 39 jähr. Pat. mit Mitralinsuffizienz und Stenose im Stadium schwerer Insuffizienz, aber ohne erkennbare Ödeme. Das Mitralherz ist außergewöhnlich nach rechts dilatiert, Medianabstand rechts im Röntgenbild 11,7 cm! Es besteht hochgradige Cyanose und Dyspnöe, perpetuelle Arrhythmie. Blutdruck 70 : 115 Hg.

Urinbefund: Spez. Gewicht 1034, Eiweiß 0,5 ‰, keine Zylinder.

Der Wasserversuch ergibt nun sehr interessante Ergebnisse. Eine Stunde nach Einnahme der Flüssigkeit hat die Patientin noch gar keinen Urin, später nur sehr geringe Mengen, bis 12 Uhr erst 450 ccm ausgeschieden. Die erhebliche Wasserretention wird auch am Nachmittag nicht ausgeglichen. Infolge der histogenen Ödembereitschaft und der dadurch bedingten Wasserretention ist der Urin nur ungenügend verdünnt. Hätte man es mit einer Patientin im vorgerückten Alter zu tun, dann würde man leicht versucht sein, den Ausfall des Wasserversuchs mit einer Nephrosklerose in Zusammenhang zu bringen. Wie irrig aber ein solcher Schluß in unserem Falle wäre, ergibt der nach 6 Wochen wiederholte Versuch. Die Patientin hatte durch intravenöse Strophanthinbehandlung und später durch Digitalis und besonders nach dem Gebrauch der Bäder eine fast vollständige Kompensation des Kreis-

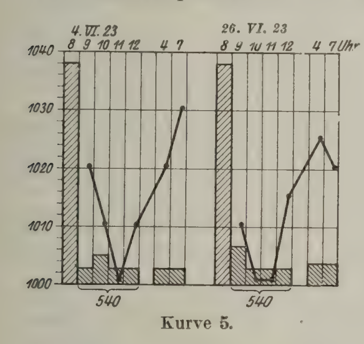
laufs erreicht und dementsprechend finden wir beim zweiten Wasserversuch ganz normale Verhältnisse.

In Fällen, wie sie Kurve 4 zeigt, spricht ein Symptom allerdings schon mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit gegen eine renale Störung, nämlich die völlig erhaltene Konzentrationsfähigkeit, wenn auch nicht mit absoluter Sicherheit. Sie kann nämlich auch bei rein kardialen Störungen, wie wir später noch sehen werden, alteriert und umgekehrt bei deutlichen nephrogenen Erkrankungen auch trotz erheblicher Störungen noch relativ erhalten sein.

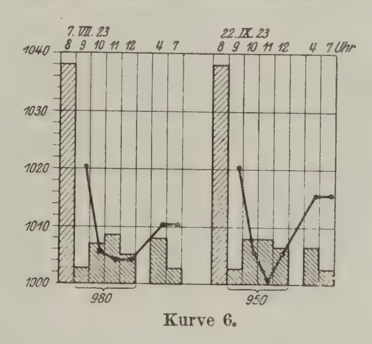
Kurve 5 zeigt wieder ein anderes Ergebnis.

Bei einem 51 jähr. Pat. mit Mitral- und Aorteninsuffizienz bei Kyphoskoliose sind seit einigen Wochen stärkere Atemnot und Oligurie aufgetreten. Sichtbare Ödeme fehlen, es besteht aber Stauungsbronchitis und Galopprhythmus am Herzen. Blutdruck 60:126 Hg.

Urinbefund: Spez. Gewicht 1027, frei von Eiweiß und Formelementen.




Kurve 5.




Kurve 6.

Der Wasserversuch ergibt, wie Kurve 5 zeigt, bei guter, aber verzögerter Diluation eine starke Wasserretention, die Konzentration ist ungestört. Nach 3 wöchiger Behandlung wird der zweite Wasserversuch gemacht, die Kurve ist etwa die gleiche. Immerhin sind einige Unterschiede zu beachten. Im zweiten Versuch sehen wir nämlich eine rascher eintretende Reaktion auf die Flüssigkeitszufuhr. Auch die Diluation tritt diesmal etwas schneller ein. Es ist also wenigstens eine Andeutung einer Besserung zu erkennen. Dem entspricht auch der klinische Befund. Es gelang zwar nicht, die schwere Herzmuskelinsuffizienz zu beheben, wenngleich eine gewisse Besserung an dem Schwinden des Galopprhythmus nicht zu verkennen war.

Wie tiefgreifend eine schwere Kreislaufinsuffizienz den Ausfall des Wasserversuchs beeinflussen kann, zeigt die Kurve 6.

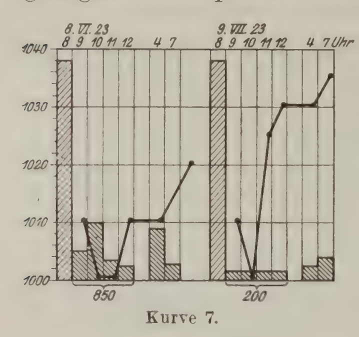
Der 57 jähr. Pat. mit alter postrheumatischer Mitralinsuffizienz erkrankt im Anschluß an Grippe unter den Erscheinungen deutlicher Kreislaufinsuffizienz.

Befund: Herz nach beiden Seiten mächtig dilatiert, Herztransversaldurchmesser 17,6, basale Lungenbreite 26,6, systolisches Geräusch an der Spitze, Akzen-

tuation des zweiten Pulmonaltons. Galopprhythmus. Puls 110, weich. Blutdruck 70 : 118 Hg, enorme druckempfindliche Leberschwellung und Dyspnöe bei den geringsten Bewegungen.

Urinbefund: Spez. Gewicht 1020, Spuren von Eiweiß, keine Formelemente, Harnsäurespiegel 4 mg%. Reststickstoff 22,46.

Die Wasserversuchskurve unterscheidet sich bei Beginn der Behandlung in nichts von einer solchen bei Niereninsuffizienz, es besteht Wasserretention, verminderte Diluation und Konzentration. Die Wasserretention erklärt sich aus der allgemeinen kardialen Insuffizienz ohne Schwierigkeit. Infolge der schlechten Wasserabgabe an die Nieren wird die optimale Diluation nicht erreicht. Die verminderte Konzentration liegt nun aber nicht am Unvermögen der Niere, sondern scheint eine Folge der herabgesetzten Zirkulation und eines dadurch bedingten verminderten Stoffwechsels zu sein. Es sind eben nicht genügend Abbauprodukte vorhanden und werden in verminderter Menge der Niere angeboten. Besteht diese Annahme zu Recht, dann müßte bei Hebung der Zirkulation wieder eine stärkere Konzentration in Erscheinung treten. Und tatsächlich zeigt uns der nach 10 Wochen angestellte Kontrollversuch das vorausgesetzte Resultat. Der Patient ist weitgehend gebessert, vor allem ist die schwere Dyspnöe verschwunden. Die Leberschwellung ist zurückgegangen, aber immer noch deutlich. Bei Ruhe und dosierter Bewegung ist eine leidliche Kompensation erzielt. Belastungen führen aber noch immer zu deutlicher Kreislaufsschwäche. Im Kontrollversuch ist nun die Wasserausscheidung noch etwa die gleiche, die Diluation ist normal geworden, die Konzentration hat sich aber deutlich erhöht.



Kurve 7.

Das Gegenteil zeigt uns die Kurve 7.

Der 54jähr. Pat. ist uns seit Jahren bekannt, er klagt dauernd über Oppressionsgefühl auf der Brust, aber nur beim Gehen, zeitweise Angstzustände und Kurzatmigkeit. Sehr starker Zigarettenraucher. Im letzten Jahre zunehmende Herzbeschwerden, mehrere Anfälle von Herzschwäche, die mit Strophanthin und Diuretin von anderer Seite mit gutem Erfolg bekämpft wurden. Pat. kommt zu uns zur genauen Untersuchung.

Befund: Starke Reduktion des Allgemeinzustandes, Pat. sieht matt und älter aus, als er ist. Das Herz ist röntgenologisch um über 1 cm mehr dilatiert als im Vorjahre, Aorta verbreitert, die Töne sind unrein, leise, die Aktion beschleunigt, 110 in der Minute. Blutdruck 70 : 140 Hg. Meteorismus und deutliche Leberschwellung, Bewegungsdyspnöe.

Urinbefund: Spez. Gewicht 1019. Eiweiß 0,09$^0/_{00}$, hyaline, granulierte Zylinder, Nierenepithelien. Im Wasserversuch (Kurve 7) fällt die deutliche Wasserretention bei kaum veränderter Akkommodationsbreite auf.

Die Entscheidung, worauf die Störung im Wasserversuch zurückzuführen ist, ist zunächst schwierig. Wir haben eine schwere Herzinsuffizienz bei Aorten- und Coronarsklerose und einen Nierenbefund, der an eine gleichzeitige beginnende Nephrosklerose denken läßt. Allerdings fehlt die Hypertonie und die linksseitige Herzhypertrophie. Wir waren daher eher geneigt, die kardiale Komponente für den pathologischen Ausfall des Wasserversuchs verantwortlich zu machen und gaben dem Patienten strenge Verordnungen zur Behebung der Herzinsuffizienz. Leider hielt sich der Patient nicht an unsere Vorschriften; daher bemerkte er auch eine ständige rasche Zunahme seiner Beschwerden und kam nach 5 Wochen zur zweiten Untersuchung. Objektiv war abgesehen von einer etwas stärkeren Leberschwellung der klinische Kreislaufbefund der gleiche. Der Fortschritt der Dekompensation zeigte sich aber klar und einwandfrei im zweiten Wasserversuch. Bei wieder ganz normaler Akkommodationsbreite besteht eine noch weit stärkere Wasserretention als vor 5 Wochen. Der Patient scheidet jetzt in 4 Stunden nur 200 ccm, in 24 Stunden nur 480 ccm Urin aus.

Beim Studium der geschilderten Fälle haben wir also folgendes feststellen können. Bei geringgradiger Kreislaufinsuffizienz leidet lediglich die Wasserausscheidung, bei stärkerer auch die Diluationsfähigkeit und nur bei der schwersten schließlich die Konzentration. Störungen der Konzentration oder der ganzen Akkommodationsbreite ohne gleichzeitige Wasserretentionen kommen bei kardialen Störungen nicht vor.

In Fällen wie in den bisher beschriebenen bestätigt uns der Ausfall des Wasserversuchs nur die bereits durch die klinische Untersuchung festgestellte Herzinsuffizienz, ergänzt also nur das Bild. Weit wichtiger für die Diagnose und die Therapie ist aber die Frage, ob der Wasserversuch geeignet ist, latente d. h. klinisch noch nicht wahrnehmbare Kreislaufschwäche aufzudecken. Wir glauben die Frage an der Hand unseres Materials bejahen zu können. Einen dahin gehörigen Fall zeigt Kurve 8.

Es handelte sich um ein 20 jähr. Mädchen mit postrheumatischer Mitralinsuffizienz, -stenose und Aorteninsuffizienz. Das Herz hat die für das kombinierte Vitium charakteristische Form. Es bestanden keinerlei Stauungs- oder Insuffizienzerscheinungen, außer quantitativ nicht nachweisbaren Eiweißspuren eines hochgestellten Urins (spez. Gewicht 1024,5).

Kurve 8.

Im Wasserversuch sehen wir aber zu unserer Überraschung eine ganz ausgesprochene funktionelle Störung, nämlich eine hochgradige Wasserretention. In den ersten 4 Stunden scheidet die Patientin nur 450 ccm, in 24 Stunden im ganzen nur 700 ccm aus. Diluation und Konzentration ist ungestört. Wir schlossen aus der Wasserretention auf eine erhebliche Dekompensation, ohne

dafür einen greifbaren sonstigen Anhalt zu haben, und verordneten absolute Bettruhe. Schon am folgenden Tage klärte sich das Bild. Die Patientin bekam ganz leicht subfebrile Temperatur, allmählich entwickelte sich eine chronische Sepsis mit Beteiligung des Endokards, an der die Patientin 3 Wochen lang litt. Bei der schweren Schädigung des Allgemeinzustandes mußten wir auf eine zweite Funktionsprüfung leider verzichten. In ähnlicher Weise verschafften wir uns öfter nur durch den Wasserversuch Aufschluß über latente Herzinsuffizienzen.

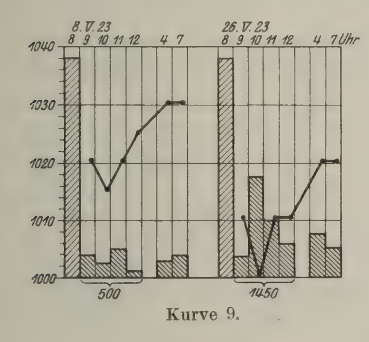
Man benutzt zum Studium der Wasserbilanz seit langem gewöhnlich die Prüfung der täglichen Wasserausscheidung im Verhältnis zur Wasserzufuhr und erhält damit zwar grobe Anhaltspunkte; sie genügen aber nicht immer, um feinere Kompensationsstörungen aufzudecken. In einer Reihe von Fällen sahen wir trotz deutlicher Wasserretention im Wasserversuch eine ungestörte tägliche Wasserbilanz. So lagen z. B. die Verhältnisse in den Fällen, die auf Kurve 4 und 5 wiedergegeben sind. Die gewöhnliche Wasserbilanzkurve ließ in beiden Fällen eine tägliche Normalurie, ja sogar eine gewisse Polyurie erkennen. Man hätte daraus also leicht eine genügende Kreislaufsuffizienz ableiten können, um so mehr als sichtbare Ödeme fehlten. Nach Anstellung des Wasserversuchs nahmen wir aber histogene Ödeme bzw. eine kardial bedingte Ödembereitschaft an und richteten unser therapeutisches Handeln darnach ein. Im Falle der Kurve 4 kam es dann auch erst nach 3 wöchiger Behandlung zur direkten Harnflut und dementsprechend auch zur Veränderung der Wasserversuchskurve. Im Fall der Kurve 5 gelang uns dagegen die Herstellung der Kompensation nicht, deswegen war der unveränderte Ausfall des Kontrollversuchs nicht verwunderlich.

Entsprechend dem großen Einfluß der kardialen Komponente auf den Ausfall des Wasserversuchs, der durch vorstehende Kurven wohl bewiesen ist, ist die Schwierigkeit bei der Deutung einer Kombination von organischer Nierenerkrankung mit kardialer Insuffizienz begreiflich. Und diese Kombination ist ja für Fälle langdauernder Schrumpfniere beinahe die Regel. Läßt sich nun in derartig gelagerten Fällen eine sichere Entscheidung ermöglichen? Wenn das auch nicht immer gelingt, so müssen wir es jedenfalls anstreben. Zunächst läßt sich im allgemeinen folgendes vorausschicken. Eine einmalige Anstellung des Wasserversuchs ist niemals beweisend, nur Versuchsserien können differentialdiagnostisch verwendet werden. Sehen wir bei wiederholter Funktionsprüfung trotz erfolgreicher Herzbehandlung eine ganz unveränderte totale Störung der Funktion, dann handelt es sich sicher um rein renal bedingte Funktionsausfälle. Finden wir dagegen nach Abschluß der Behandlung erhebliche Besserungen, dann ist jedenfalls eine starke kardiale Komponente für den Ausfall mitbestimmend gewesen. Der einzelne Fall kann allerdings mitunter unüberwindliche diagnostische

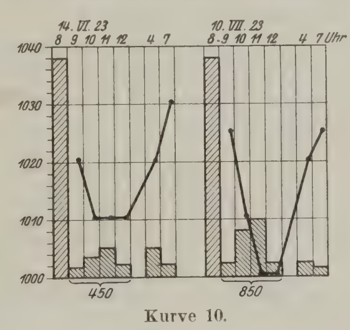
Schwierigkeiten machen. In das Bereich solcher Überlegungen und Entscheidungen gehören die folgenden Fälle.

Kurve 9 stammt von einem 62jähr. Pat. ohne subjektive Beschwerden. Es besteht nur eine hochgradige nervöse Erregbarkeit und leichte Ermüdbarkeit. Das Herz ist quer gelagert, die Herztöne sind leise, der zweite Aortenton ist akzentuiert, der Spitzenstoß hebend, Puls 78 gespannt, Blutdruck 110 : 210 Hg. Urinbefund: Spez. Gewicht 1018, Eiweiß 0,22°/$_{00}$; Nierenepithelien und hyaline Zylinder, Reststickstoff 66,80, Harnsäure 6 mg.

Der Urinbefund, die Erhöhung der Blutspiegel in Verbindung mit der beträchtlichen Hypertonie berechtigen sicher zur Diagnose einer Nephrosklerose. Der an einem sehr heißen Tage angestellte erste Wasserversuch gibt ein typisches Bild für eine Suffizienzstörung der Niere: Wasserretention, sehr schlechte Diluation, noch gute Konzentration. Letztere überrascht zwar im Vergleich zu den anderen Abweichungen, erklärt sich aber vielleicht durch abnorm heiße Außentemperatur. Wir



Kurve 9.



Kurve 10.

werden aber in der Annahme einer renalen Insuffizienz zweifelhaft beim Studium des Kontrollversuchs. Der Patient gebrauchte die Bäderkur, sein Allgemeinbefinden hob sich, er spielte sogar ohne Ermüdungsreaktion jeden Tag Golf, und alle Abweichungen im Wasserversuch sind bei Kurende verschwunden. Die Kurve weist jetzt den Normaltyp auf. Der Unterschied in der Konzentrationshöhe erklärt sich aus der kalten Außentemperatur am zweiten Prüfungstage. Würde die erste Funktionsprüfung auf eine Störung der Nierenfunktion hindeuten, dann ließe sich die Besserung beim Kontrollversuch weder erwarten noch erklären. Eine durch Schrumpfungsprozesse in der Niere bedingte Funktionsstörung kann in 3 Wochen nicht behoben sein.

Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse beim Fall der Kurve 10.

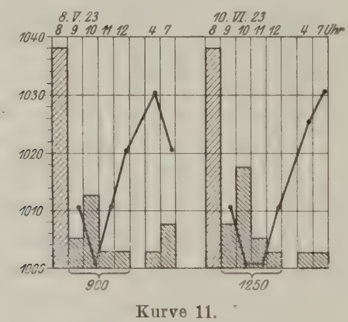
Der 62jähr. Pat. leidet an einer schon seit Jahren festgestellten Nephrosklerose; dafür sprechen ständige Kopfschmerzen, eine Hypertrophie des linken Ventrikels, der gespannte Puls, die Hypertonie von 90 : 195 Hg und der Urinbefund: spez. Gewicht 1015, Eiweißspuren, hyaline Zylinder. Zudem ist der Harnsäurespiegel auf 4,5 mg%, der Reststickstoff auf 41,14 erhöht und das mikroskopische Capillarbild

charakteristisch: sehr enge spastisch kontrahierte Gefäße mit körneliger langsamer Strömung.

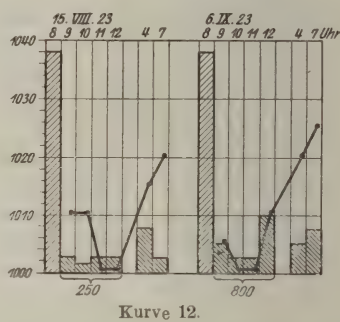
Der Wasserversuch zeigt eine erhebliche Wasserretention (450 ccm). Die Diluation ist vermindert, die Konzentration nicht gestört. Nach Abschluß der Behandlung finden wir dagegen ein völlig verändertes Bild. Die Wasserausscheidung hat sich wesentlich gebessert, die Diluation ist intakt geworden. Wir halten die anfangs gefundenen Funktionsstörungen demnach für kardialer Natur.

Nicht sicher war uns die Entscheidung im Fall der Kurve 11.

Die 43jähr. Pat. leidet an sekundärer Schrumpfniere nach Scharlach mit subakuten Rezidiven. Neben einer Hypertonie von 100 : 195 Hg, einer linksseitigen Hypertrophie mit Akzentuation des zweiten Aortentons fanden wir ein niedriges spezifisches Gewicht des Harns von 1011 und 0,08⁰/₀₀ Eiweiß sowie hyaline Zylinder. Die Pat. klagt in charakteristischer Weise über periodisch auftretende Kopfschmerzen und gleichzeitige Schwellung im Gesicht. In letzter Zeit bestanden auch stärkere Herzbeschwerden: Atemnot und Druck auf der Brust. Keine erkennbaren Stauungserscheinungen.



Kurve 11.



Kurve 12.

Der bei Kurbeginn angestellte Wasserversuch ergab, wie Kurve 11 zeigt, eine deutliche Wasserretention, normale Diluation und Konzentration. Nach kurzdauernder Herzbehandlung ist die Wasserretention beseitigt und gleichzeitig das Oppressionsgefühl am Herzen verschwunden. Solche Veränderungen, die nur in Beseitigung der Wasserretention bestehen, können bei nachgewiesener Schrumpfniere nach länger dauernder Schonungsdiät auch eintreten, weil die leichte funktionelle Störung der Niere beseitigt ist. In diesem Falle ist besonders daran zu denken, daß die subakuten Rezidive zu vorübergehender renaler Insuffizienz führen. Die Entscheidung, ob kardiale oder renale Momente die Abweichungen der Wasserversuchskurve bedingt haben, ist hier also nicht mit Sicherheit zu treffen.

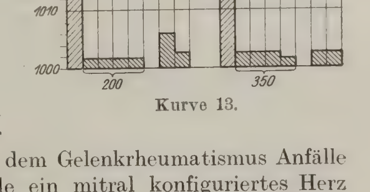
Auf noch größere Schwierigkeiten stößt die Entscheidung im Fall der Kurve 12. Der 40jährige Patient wurde uns zur Feststellung der Diagnose zugeschickt. Von einer Seite wurde eine Herzmuskelinsuffizienz, von einer anderen eine chronische Nephrose angenommen.

Wir erhoben folgende Vorgeschichte: Bei dem blaß aussehenden Pat. wurde vor 10 Jahren ganz zufällig eine Nephritis mit reichlicher Eiweißausscheidung festgestellt. Bei sehr häufigen Nachuntersuchungen enthielt der Urin immer wieder Eiweißbeimengungen. Vor 22 Jahren Gonorrhöe, keine Lues. Keine sonstigen Krankheiten. In den letzten 3 Jahren nach schwerer beruflicher Überanstrengung vorzeitige Ermüdbarkeit, Herzklopfen und Atemnot bei Treppensteigen. Angstgefühl und Druckbeschwerden am Herzen. Objektiv fanden wir eine auffallende Blässe gemischt mit Cyanose. Das Herz ist nach beiden Seiten dilatiert, Transversaldurchmesser 15,2, basale Lungenbreite 28,4. Die Aorta ist stark verbreitert 9,6 : 7,4. Die Herztöne sind leise, dumpf, der zweite Aortenton akzentuiert. Puls 72, regelmäßig, Blutdruck 80 : 126 Hg. Bei mikroskopischer Capillaruntersuchung dünne geschlängelte Gefäße ohne erkennbare Strömung.

Urinbefund: Spez. Gewicht 1010, Eiweiß 0,08 $^0/_{00}$, Nierenepithelien und hyaline Zylinder, WaR. negativ.

Für das Bestehen einer chronischen Nephrose spricht die Vorgeschichte und der Urinbefund. Die Entscheidung der Frage, ob es infolge der bestehenden nephrogenen Erkrankung zu einer Funktionsstörung der Niere gekommen ist, mußte der Wasserversuch bringen. Der bei Beginn der Behandlung angestellte Versuch ergibt tatsächlich ein für Nephrose typisches Bild. Es besteht eine ganz erhebliche Wasserretention bei ungestörter Akkommodationsbreite. Da aber gleichzeitig, wie die Krankengeschichte zeigt, eine sichere Kreislaufstörung vorhanden ist, könnte die Wasserretention auch auf einer kardialen Insuffizienz beruhen. Wir behandelten dementsprechend zunächst einmal die Herzinsuffizienz medikamentös und mit einer systematischen Bäderkur, bei der sich der Patient zusehends erholte. Die subjektiven Beschwerden und die Cyanose verschwanden. Der zweite Wasserversuch zeigte nun auch eine weitgehende einwandfreie Besserung. Die Wasserausscheidung ist auf mehr als das Doppelte gestiegen, wenn auch noch nicht ganz normal. Wir schließen daraus folgendes: Es handelt sich hier um eine chronische Nephrose und eine gleichzeitige Herzinsuffizienz. Die Wasserretention beim ersten Wasserversuch ist aber nicht nur durch die chronische Nephrose, sondern, wie der Kontrollversuch ergibt, zum Teil auch auf die kardiale Insuffizienz zurückzuführen. Die Nephrose hat also an sich die Funktion der Niere nicht nennenswert geschädigt.

Das Gegenteil stellt der Fall der Kurve 13 dar.



Kurve 13.

Der 11 jähr. Pat. hat vor 3 Jahren einen Gelenkrheumatismus durchgemacht, vorher häufig an Mandelentzündungen gelitten. Seit dem Gelenkrheumatismus Anfälle von Herzklopfen. Wir fanden im Röntgenbilde ein mitral konfiguriertes Herz mit linksseitiger Hypertrophie. Über der Spitze hört man ein systolisches und präsystolisches Geräusch, über der Aorta ein diastolisches Geräusch. Der Puls

ist celer, der Blutdruck beträgt 80 : 126 Hg. Gröbere sichtbare Insuffizienzerscheinungen von seiten des Kreislaufs sind nicht zu erkennen.

Urinbefund: Spez. Gewicht 1017, Eiweiß $1{,}58\,^0/_{00}$, Nierenepithelien und hyaline Zylinder.

Wir diagnostizierten eine Mitralinsuffizienz und -stenose, außerdem eine postanginöse Nephrose.

Sehr interessant ist der Wasserversuch. Wir finden eine extreme Wasserretention, vollständig aufgehobene Diluation, verhältnismäßig schlechte Konzentration. Schon dieser Ausfall ließ eher an renale als an kardiale Insuffizienz denken. Allerdings hatten wir auch bei rein kardialer Insuffizienz ähnliche Kurven gesehen, aber dann immer nur bei schwersten Fällen. Zur Klärung trug der Kontrollversuch 4 Wochen später bei. Die zweite Kurve ist nahezu unverändert. Wieder erhebliche Wasserretention, keine genügende Akkommodationsbreite. Trotz dessen war der Patient im Zustand absoluter Kreislaufsuffizienz. Hier liegt also eine schwere renale Insuffizienz trotz verhältnismäßig geringer klinischer Symptome vor und fordert zu schärferen Vorsichtsmaßregeln auf, die man ohne Anstellung des Wasserversuchs vielleicht unterlassen hätte.

Neben der renalen und kardialen Komponente können weiter, wie andere Autoren schon betont haben, auch konstitutionelle Momente zu Abweichungen des Wasserversuchs führen. Außer diesen konstitutionellen Momenten ist ferner besonders die Störung der inneren Sekretion für die Wertung des Wasserversuchs sehr zu beachten. Störungen des Wasserhaushaltes durch innersekretorische Faktoren sind klinisch bereits bekannt. Wir erinnern nur an die in dieser Beziehung eindrucksvollste Krankheit, an den Diabetes insipidus. Aber auch andere innersekretorische Störungen können den Wasserhaushalt beeinflussen, so z. B. das Myxödem oder Mischungen von innersekretorischen und vasomotorischen Diathesen. Einen ganz besonders typischen hierher gehörigen Fall zeigt die Kurve 14.

Kurve 14.

Die 67 jähr. Pat. leidet an einer hochgradigen Ermüdbarkeit und allgemeiner Unlust. Sie klagt vor allem über zeitweise, plötzlich auftretende Schwellung des Gesichtes, besonders der Augenlider und des Mundes. Die Augen sind im Anfall ganz geschlossen, die Bindehaut schwillt für einige Tage auf, bis die Schwellung auch ohne Behandlung nach einigen Tagen wieder restlos verschwindet. Es besteht trotz geringer Nahrungsaufnahme eine endogene Fettsucht. Am Kreislauf der stark fettleibigen Pat. läßt sich nichts von der Norm Abweichendes feststellen. Der Blutdruck beträgt 80 : 140 Hg.

Urinbefund: Spez. Gewicht 1025, frei von krankhaften Bestandteilen.

Wir nahmen eine allgemeine endogene Adipositas, schwere vasomotorische und innersekretorisch bedingte Störungen an. Das ganze Krankheitsbild erinnert in gewissen Zügen an Myxödem. Während unserer Beobachtung konnten wir ein drei Tage lang anhaltendes neu-

rotisches Ödem (*Quincke*) des Gesichtes, namentlich der Augenlider feststellen, das übrigens auf intravenöse Calciuminjektionen sofort zurückging.

Jedenfalls lag keine sichtbare Kreislaufinsuffizienz vor. Der Urinbefund und der normale Blutdruck schlossen eine Nierenerkrankung aus.

Der Wasserversuch deckte aber eine Störung des Wasserhaushaltes auf, wie wir sie in dieser Prägnanz sonst bei keinem anderen Falle gesehen haben. Von den 1500 ccm Tee werden in 4 Stunden nur 190 ccm! ausgeschieden. Auch am Nachmittag ist die Ausscheidung sehr gering. Während wir bei renal bedingter Akkommodationsstörung im allgemeinen eine geringe Konzentrationsfähigkeit und eine wenig gestörte Diluationsfähigkeit zu sehen gewohnt sind, liegen hier gerade die umgekehrten Verhältnisse vor. Die Konzentration ist vollkommen erhalten, eine Diluation überhaupt nicht erkennbar. Ähnliche Studien bei innersekretorischen Störungen dürften bisher noch ganz unbekannt sein, der Ausfall unseres Versuches wird uns und vielleicht auch andere Untersucher zur Nachprüfung anregen.

Fassen wir das Ergebnis unserer Studien noch einmal kurz zusammen:

Der Wasserversuch weist bei Nierenerkrankungen ganz bestimmte Abweichungen vom Normaltyp auf.

Die Abweichungen bestehen in Störungen der Wasserausscheidung, in Störung der Diluation und der Konzentration.

Diese Abweichungen brauchen aber nicht immer renaler Natur zu sein. Sie können in gleicher Weise auch durch kardiale Insuffizienz ohne Nierenschädigung hervorgerufen sein.

Der Wasserversuch kann demnach auch zur Funktionsprüfung des Zirkulationsapparates benutzt werden.

Bei Mischung von Nieren- und Kreislauferkrankungen kann die Entscheidung Schwierigkeiten bereiten, welche von beiden Komponenten den pathologischen Ausfall des Wasserversuchs bedingt. Meist läßt sich die Entscheidung nach zweckmäßiger Behandlung des Kreislaufs aus Kontrollversuchen fällen. Ist der zweite Wasserversuch nach der Behandlung normal, dann ist die kardiale Komponente die Ursache für die anfangs festgestellte Abweichung. Ausgenommen sind die Fälle ganz akuter Nierenerkrankung mit Kreislaufinsuffizienz. Hier kann eine vorübergehende Nierenfunktionsstörung nach mehrwöchiger Behandlung ebenfalls verschwinden.

Umgekehrt kann bei klinisch ausgesprochener, scheinbar rein kardial bedingter Insuffizienz der Wasserversuch eine gleichzeitige Funktionsstörung der Niere aufdecken (s. Kurve 13), obwohl klinische Anhaltspunkte für eine Nierenerkrankung nur angedeutet sind.

Die Wasserversuchskurve kann auch typische Abweichungen durch innersekretorische Kreislaufstörungen aufweisen.

---

(Aus dem Physiol. Institut der Universität in Budapest.)

# Chemische und physikalisch-chemische Veränderungen im Blute bei experimentellen Nephritiden.

Von

**Johann Mosonyi.**

Mit 3 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 23. November 1923.)*

Die Niere ist jenes wichtige Organ, welches über die chemische und physikalisch-chemische Unveränderlichkeit des ,,milieu intérieur" wacht. Wird ihre Funktion durch Gifte gestört, so wird diese Störung in erster Reihe im Blute zu beobachten sein. Die normale Ausscheidung der gelösten Stoffe bzw. Wassers leidet und es kann zu einer Retention oder gesteigerten Exkretion kommen. Da eine Anhäufung der stickstoffhaltigen organischen Verbindungen bei Niereninsuffizienz oft vorkommt, untersuchte ich die veränderte chemische Zusammensetzung des Blutes in dieser Richtung hin mit der Mikro-Kjeldahl-Methode. Da in der Niere auch der bedeutsamste Faktor der Osmoregulation erkrankt, ist auch eine Steigerung oder Verminderung des osmotischen Druckes zu erwarten. Der osmotische Druck wurde durch die Gefrierpunktbestimmung des Blutes gemessen. Zu den Bestimmungen genügten 2 ccm Blut, welch kleines Quantum von einem Hunde mit 8—10 kg Körpergewicht fast täglich genommen werden konnte, ohne die Konzentration des Blutes bemerkbar zu beeinflussen.

Zur Bestimmung der Gefrierpunkterniedrigung benutzte ich den von *Burian* und *Drucker*[1]) konstruierten Mikro-Beckmann-Apparat. Die Verfertiger des Apparates sowie ich kontrollierten die Resultate mit denen am Makro-Beckmann gefundenen und fanden sie ganz übereinstimmend. Das Blut wurde durch Punktion aus der Vena femoralis, seltener jugularis genommen. Anfangs gebrauchte ich Hirudin zur Verhinderung der Gerinnung, später defibrinierte ich das Blut. Der durch das Rühren ausgetriebene Kohlensäuregehalt beeinflußte wohl den Gefrierpunkt, da aber dieser Fehler sich immer gleich blieb, war die Methode doch brauchbar.

Die Reststickstoffbestimmung geschah nach dem Mikro-Kjeldahl-Verfahren. Wegen äußeren Gründen war es mir nicht möglich, auch eines Autors Vorschriften treu zu folgen. Den Destillationsapparat

konstruierte ich nach *Bang*[2]), konnte aber zum absteigenden Rohre nur Jenaer Hartglas anwenden, welches nach *Pregl*[3]) auch entsprechend ist, da es kein Kalium abgibt. Das Blut maß ich, an Mangel einer Torsionswage, mit einer durch *Pincussen*[4]) empfohlenen, 0,1 ccm fassenden Pipette, brachte es auf das *Bang*sche[2]) Löschpapierchen und extrahierte mit der *Bang*schen Extraktionsflüssigkeit 24 Stunden. Die Titrierung durchführte ich nach *Pregl*[3]) mit $^1/_{70}$ n-Lösungen und Methylrot als Indikator.

Als Normalwert der Gefrierpunktserniedrigung des Blutes fand ich — 0,57 bis — 0,59° C. *Hamburger*[5]) berichtet über — 0,571°, *Botazzi*[6]) — 0,576° Mittelwerte und die Befunde von *Bugarszky-Tangl*[6]) bewegen sich zwischen — 0,57 bis — 0,605°.

Der normale Reststickstoffwert schwankt in 100 ccm Vollblut zwischen 25—40 mg.

## *Experimenteller Teil.*

Die Hunde wurden während des Versuches in einem Stoffwechselkäfig bei standarder Kost gehalten. Da die Nahrung als wasserfrei

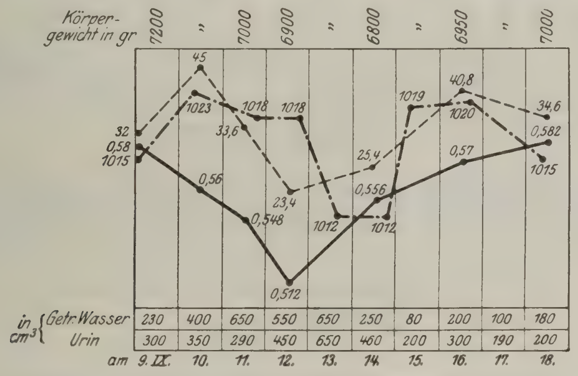



Abb. 1 (Hund 2). 1,2 cgr. Cantharidin subcutan am 9. IX.

——————— Gefrierpunktserniedrigung des Blutes.
— — — — Reststickstoff.
— · — · — · Spez. Gewicht des Urins.

angenommen werden konnte (trockenes Brot) entstand in der Bestimmung der getrunkenen Wasser- und ausgeschiedenen Harnmenge keine Schwierigkeit. Das spez. Gewicht des Harnes wurde im Tagesharn bestimmt. Zur Kontrolle der Wasserretention wurden die Hunde jeden Tag gewogen.

Zur Schädigung der Niere verwandte ich Cantharidin, Urannitrat und Sublimat.

Zwecks Raumersparnis will ich das Krankheitsbild bloß von 3 Hunden detailliert wiedergeben.

Der Reststickstoffgehalt (Abb. 1) zeigt nur ganz geringe Schwankungen. Die anfängliche Erhöhung könnte vielleicht von der zellzerstörenden Wirkung des Cantharidins herrühren und der etwas tiefere Wert am 12. IX. dürfte nur relativ sein, da das Blut stark hydrämisch ist. Man könnte also das Verhalten des Reststickstoffes als ganz normal auffassen. Der Gefrierpunkt des Blutes steigt nur langsam neben einer starken Wasserretention auf — 0,512° und sinkt ebenso binnen 6 Tagen mit eintretender Polyurie wieder auf die Norm. Cantharidin soll eine glomeruläre Läsion verursachen [*Richter-Róth*[9])]. Angenommen, daß der glomeruläre Apparat die anorganischen, der tubuläre die organischen

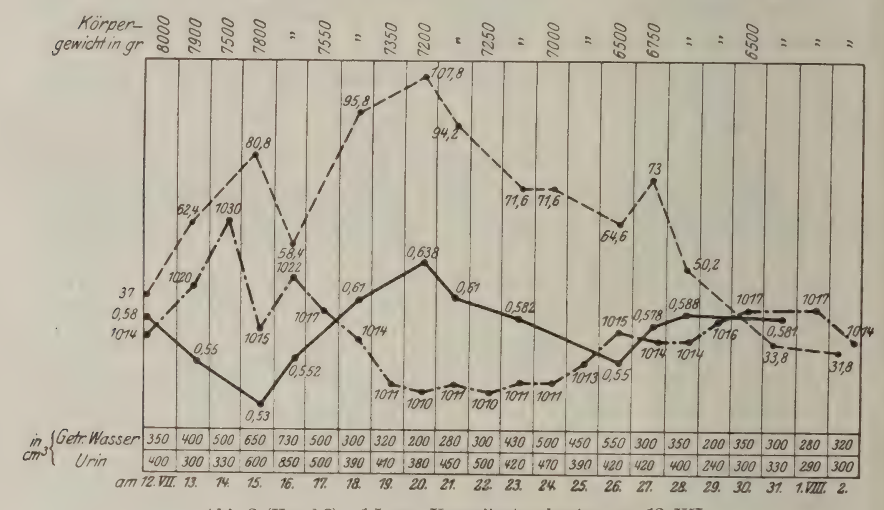



Abb. 2 (Hund 8). 1,5 cgr. Urannitrat subcutan am 12. VII.

——— Gefrierpunktserniedrigung des Blutes.
– – – – Reststickstoff.
– · – · – · Spez. Gewicht des Urins.

Stoffe ausscheidet, stimmen meine Resultate mit der Auffassung der Cantharidinnephritis als glomeruläre Läsion überein.

Bei Hund Nr. 1, da die Dose etwas größer war (2 mg pro kg Körpergewicht), entstand auch eine etwas stärkere Reaktion. So die Reststickstoff- wie die Gefrierpunktswerte zeigen dementsprechend eine mäßige Verschiebung. Im Harnsediment waren bloß Erythrocyten und keine Cylinder zu finden. Der Eiweißgehalt (mit *Esbach*schem Albuminimeter gemessen) stieg nie über 1‰ und dauerte bis ans Ende (zuletzt wohl nur noch in Spuren) an.

Bei Vergiftung der Niere durch Uran ist eine starke Störung der Nitrogenausscheidung zu beobachten. Der Reststickstoff des Blutes steigt ziemlich hoch, erreicht zwar erst am 20. VII. etwa in der Mitte des Krankheitsverlaufes den höchsten Wert, welcher aber gewiß infolge der

Eindickung des Blutes entsteht, weshalb dann der am 15. VII. beobachtete, da das Blut hydrämisch ist ($\Delta = -0{,}53°$), viel höher zu schätzen ist. Die vollständige Ausscheidung des retinierten Stickstoffes erfolgt nur langsam, einige Tage später als die osmotischen Verhältnisse des Blutes schon normal sind. Der Gefrierpunkt steigt am 4. Tage in die Höhe $-0{,}53°$, was durch mäßige Wasserretention hervorgerufen wurde. Am 16. VII. fängt der Hund an im gesteigerten Maße Wasser auszuscheiden (s. in Abb. 2 das niedrige spez. Gewicht des Harnes; Differenz zwischen getrunkenem Wasser und ausgeschiedenem Harne; Veränderungen im Körpergewichte!) und $\Delta$ sinkt demgemäß bis auf $-0{,}638°$, geht dann allmählich zur Norm hinauf (s. Abb. 2).

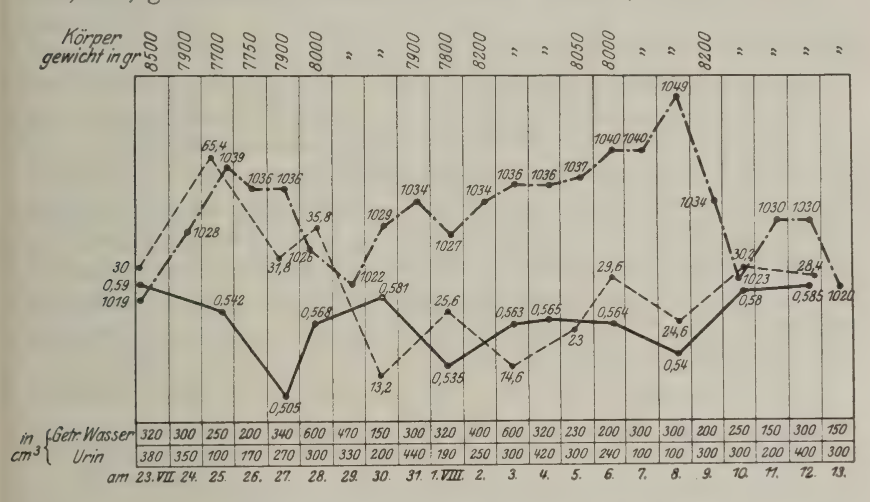



Abb. 3 (Hund 5). 1,65 cgr. Sublimat intravenös am 23. VII.

——— Gefrierpunktserniedrigung des Blutes.
– – – – Reststickstoff.
–·–·–· Spez. Gewicht des Urins.

Das Krankheitsbild des Hundes Nr. 4 ist im ganzen mit vorigem übereinstimmend, mit dem Unterschiede, daß die Eindickung des Blutes geringer ist, da für $\Delta$ der niedrigste Wert $-0{,}59$ war. Der Gefrierpunkt des Blutes erreichte auch bei diesem Hunde eher die Norm als der Reststickstoff. Die organischen Moleküle sind also wohl in größerer Konzentration vorhanden, aber als Nichtelektrolyte beeinflussen sie nur geringfügig den Gefrierpunkt.

Im Sedimente des Urins fand ich Cylinder und Blutkörperchen. Eiweiß fand sich bis 25. VII.; der größte Wert am 15. VII. Esb. 2‰. Die Niere des Hundes Nr. 4 wurde histologisch untersucht, das tubuläre sowie das glomeruläre System zeigte eine starke Läsion. Über denselben histologischen Befund berichtet *Dünner* usw.[7]).

Einen eigenartigen Verlauf der Stickstoffausscheidung zeigt Abb. 3. Anfangs wird im Blute Stickstoff aufgespeichert, der Reststickstoff steigt auf 65,4 mg. Am folgenden Tage erreicht er schon wieder die Norm, um dann am 29. VII. tief unter die Norm zu sinken. Dieser Zustand dauert etwa eine Woche, da wahrscheinlich nach Eintreten der Regeneration der geschädigten Tubuli die Stickstoffausscheidung wieder geregelt werden kann. Diese erhöhte Ausscheidung des Stickstoffes dürfte dadurch zustande gekommen sein, daß nach Wegfall der Tubuli der glomeruläre Apparat die Ausscheidung der stickstoffhaltigen Stoffe übernahm und sie grenzenlos durchließ.

Der Gefrierpunkt stieg neben Wasserretention auf — 0,505° und sank nach weiterer Wasseraufspeicherung (vgl. Abb. 1, am 12. IX. und Abb. 2 am 15. VII., wo im Gegensatze nur nach gleichzeitiger Polyurie ein Sinken der $\Delta$ entsteht) auf — 0,568°, bald — 0,581°, worauf dann wieder ein Steigen auf — 0,535° und die eben geschilderte Erscheinung wiederholt erfolgte. Die Wiederherstellung des osmotischen Gleichgewichtes trat am 10. VIII. ein. Interessant ist die Beobachtung des spez. Gewichtes des Urins in den Tagen vom 27. VII. bis 29. VII. Man möchte nach Wasserretention eine Erhöhung des spez. Gewichtes, eine Eindickung des Harnes erwarten. Es wird aber ein dünner Harn entleert. Man muß annehmen, daß die Eindickung des Blutes trotz fortwährender Wasserretention durch die zurückgehaltenen anorganischen Moleküle zustande kam, deren Fehlen dann aus dem Harne das niedrige spez. Gewicht desselben verursacht. Im Harnsediment waren Cylinder, manchmal einige Blutzellen zu sehen. Der größte Eiweißwert war am 4. Tage Esb. 2,5$^0/_{00}$.

Das Krankheitsbild des Hundes Nr. 6 zeigt genau den nämlichen Verlauf. Die *sekundäre* Retention der anorganischen Salze und das darauffolgende Sinken des spez. Gewichtes des Urins ist auch hier zu sehen.

*Montouchi*[8]) stellte an Kaninchen mit Sublimat ähnliche Versuche an. Er fand im Blute anfangs Stickstoffanhäufung, Oligurie, bald eine plötzlich eintretende gesteigerte Harnstoffausscheidung, die er vom zerstörten Zellgewebe herrührend ansah. Nach meinen Untersuchungen könnte noch hinzugefügt werden, daß der Organismus auch von seinem normalen Gehalt an Stickstoff abgibt, da doch der Reststickstoff auf $^1/_3$ seines normalen Wertes sank.

Nach den klinischen Beobachtungen findet eine Erhöhung des Reststickstoffes meistenteils bei glomerulärer Läsion statt, und bei tubulärer Schädigung wurde besonders die Störung der Salzausscheidung (Hydrämie des Blutes, Ödem) beobachtet. Nach diesen Tierexperimenten kann festgestellt werden, daß bei experimentellen Nephritiden Reststickstofferhöhung nur bei solchen Formen vorkommt, wo beide Ausscheidungs-

systeme, das glomeruläre sowie das tubuläre geschädigt sind (Abb. 2). Bei rein tubulärer und rein glomerulärer Läsion entsteht nur Hydrämie des Blutes, Steigung der $\Delta$, welche Veränderung auf die Störung der Salz- resp. Wasserausscheidung hindeutet (Abb. 1 u. 3).

Neben *chlorurämischen* und *azotämischen* Nephritiden dürfte bei der Sublimatniere, da die Wasserretention *primär* ist, eine „*hydrämische*“ Form angenommen werden.

## *Zusammenfassung.*

1. Bei Vergiftung der Niere durch Cantharidin verläuft die Stickstoffausscheidung normal, der Gefrierpunkt des Blutes steigt bis auf — 0,512° und sinkt allmählich auf die Norm.

2. Bei Uranläsion ist eine starke Stickstoffretention zu beobachten. Der Gefrierpunkt steigt auf — 0,53°, sinkt auf — 0,638°, um nach abermaliger geringer Erhöhung normal zu werden.

3. Bei der Sublimatniere entsteht nur anfangs eine mäßige Stickstoffanhäufung, am 7. Tage der Erkrankung sinkt der Reststickstoff tief unter die Norm und verblieb so fast bis ans Ende der Krankheit. Der Gefrierpunkt des Blutes steigt am 5. Tage auf — 0,505° und sinkt trotz der noch immer andauernden Wasserretention am 6. und 8. Tage auf — 0,568°, resp. — 0,581°. Dieselbe Erscheinung ist am 12. Tage wiederholt zu beobachten, wonach dann die Regeneration der Niere erfolgte.

## Literatur.

[1]) *Domarus*, Meth. d. Blutuntersuchung. Berlin 1921. — [2]) *Bang*, Mikrometh. z. Blutuntersuchung, 2. Aufl. 1920. — [3]) *Pregl*, Die quant. organ. Mikroanalyse. 1917. — [4]) *Pincussen*, Mikromethoden 1921. — [5]) *Hamburger*, Osmot. Druck u. Ionenlehre I, 456—459. 1902. — [6]) *Luciani*, Physiol. d. Menschen I. 1905. — [7]) *Dünner* usw., Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **21**, 380. 1920. — [8]) *Montouchi*, Zentralbl. f. Biochem. u. Biophysiol. **18**, 577. 1916. — [9]) *Richter-Róth*, Berlin. klin. Wochenschr. **35**, 657 u. 683. 1899.

(Aus der Medizinischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Allerheiligen zu Breslau [Primärarzt: Prof. Dr. *Ercklentz*].)

# Einwirkung der subcutanen, cutanen und percutanen Tuberkulinapplikation auf die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit.

Von
**Dr. J. Stukowski,**
Assistenzarzt.

*(Eingegangen am 1. Dezember 1923.)*

Bei der Tuberkulinkur werden bekanntlich vorzugsweise 3 Wege eingeschlagen, um dem Körper das Tuberkulin einzuverleiben: der subcutane, cutane oder percutane. Eine wirkliche Dosierung gestattet, abgesehen von der intracutanen Methode *Sahlis*, nur die subcutane, die deswegen besonders in den Kliniken bevorzugt wird. Die percutanen und cutanen Anwendungsweisen werden wegen ihrer Einfachheit vielfach von den Praktikern benützt. Die Wirkung einer dieser Behandlungsmethoden auch nur annähernd einwandfrei zu beurteilen, ist äußerst schwierig. Vor allem aber wird die Cutanimpfung nach *Ponndorf* viel gerühmt und bekämpft und den Anhängern dieser und der percutanen Methode vorgeworfen, es an der erforderlichen Objektivität und Strenge bei der Kritik ihrer Ergebnisse fehlen zu lassen. Kann man doch angesichts des so schwankungsreichen Verlaufes der Tuberkulose von einer absoluten Eindeutigkeit des spezifischen Erfolges der Tuberkulinkur kaum reden. Infolgedessen habe ich versucht, mit Hilfe der Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten die Frage zu klären, ob in der Wirkung dieser 3 Anwendungsweisen des Tuberkulins auf den Körper *grundsätzliche* oder nur *gradweise* Unterschiede bestehen. Dies zu wissen wäre erwünscht, um bestimmte Regeln darüber aufzustellen, in welchem Falle subcutane, und in welchem percutane bzw. cutane Einverleibung indiziert wäre.

Zur Prüfung dieser Frage habe ich zusammen mit Medizinalpraktikanten *Adalbert Richter* bei sämtlichen Formen der tuberkulösen Erkrankungen das Tuberkulin auf diesen 3 Wegen einverleibt. Als Gradmesser der Wirkung auf den Organismus zogen wir die Sedimentierung der Erythrocyten (= S. R.) heran. Dieser Vorgang ist seiner Natur nach ganz unspezifisch, da er bei den verschiedensten Krankheiten,

die mit vermehrtem Abbau von Organeiweiß einhergehen, sich zeigt. Aber die Senkungsbeschleunigung gibt uns nach den Untersuchungen von *Fahraeus*, *Westergreen*, *Frisch*, *Starlinger*, *Grafe*, *Katz* und *Dreyfuss* und *Hecht* ein getreues Abbild von der jeweils bestehenden Aktivität des tuberkulösen Prozesses, auch läuft die S. R. der Bösartigkeit des anatomischen Prozesses in der Lunge parallel. Normale Senkungswerte sind ein sicheres Zeichen der Inaktivität der Tuberkuloseerkrankung. Wir haben also in der S. R. nichts anderes als ein Paradigma dessen, was im Innern des Körpers vor sich geht, ähnlich wie wir es schon in der Cutanreaktion haben. *Katz* betont zwar, daß die S. R. und die Pirquetsche Reaktion nicht gleichmäßig verlaufen. Doch sind wir nach unseren Beobachtungen der Ansicht, daß man aus der S. R. Schlüsse auf den jeweiligen Immunitätszustand des tuberkulösen Körpers ziehen kann bei Ausschaltung anderer Krankheitsursachen, die mit erhöhter S. R. wie Cystitis, Furunkel, Gravidität usw. einhergehen. Ihre Erklärung findet die S. R. darin, daß eine Vermehrung des Fibrinogens (*Frisch*) und Pseudoglobulins im Blutplasma gegenüber der Albuminfraktion bei der Gewebszerstörung und dem Zugrundegehen zahlreicher Blutzellen stattfindet, die zu starker Entladung der Erythrocyten und damit zu beschleunigter Senkung führt. *Höber* und *Mond* vereinigten in ihrer Arbeit die früheren elektrophysikalischen (*Höber*. *Fahraeus*) sowie die kolloid-chemischen (*Starlinger* und *Frisch*, *v. Oettingen*) Theorien zur Einheit, die jede für sich für die Erklärung der S. R. nicht befriedigen konnte.

Unsere Untersuchungen beziehen sich fast ausnahmslos auf Frauen vom 18. bis zum 50. Lebensjahre. Zur Bestimmung der S. R. benützten wir die Linzenmeierschen Röhrchen (0,3 cm weit, 25 cm lang, bis zur Marke 20 cm aber nur gefüllt) und zwar lasen wir die Höhe der Plasmasäule nach 1 Stunde ab (normal 20 mm Senkung). Das durch Venenpunktion gewonnene Blut wurde im Verhältnis von 1 : 4 mit 3,5% Natriumzitratlösung gemischt und davon bis zur Marke 20 cm in das Röhrchen gebracht. Die S. R. wurde kurz vor der Applikation des Tuberkulins, dann 24 Stunden später, manchmal auch noch 48 und 72 Stunden, nach der *Ponndorf*-Impfung jeden 2. Tag bis zu 14 Tagen ausgeführt und nach 1 Stunde der Plasmastand abgelesen. Unsere Zahlen geben also die Höhe des Serums über der Plasmasäule an.

### *1. Subcutane Applikation.*

Wir benutzten zur Injektion 0,03 mg Alttuberkulin, eine Dosis, die in den meisten Fällen ohne jegliche Allgemein- und Herdreaktionen vertragen wurde. *Starlinger*, der im Sedimentierungsröhrchen 0,01 bis 0,05 cm Plasma durch die gleiche Menge Alttuberkulin ersetzte, fand, daß hierdurch sowohl Agglutination und Senkung der Erythrocyten

als auch das Flockungsvermögen des Blutplasmas in ausgedehntem Maße gehemmt wurden. Nach seinen experimentellen Untersuchungen kommt ein hervorragender Anteil den Extraktivstoffen der Tuberkelbazillen zu. Wir selbst haben bei Gruppenagglutination bei Zusatz von reinem Alttuberkulin unter dem Deckgläschen immer eine Aufhebung bei einer Verdünnung von 0,01 eine starke Hemmung beobachten können. In vitro bewirkt also das Alttuberkulin eine ausgesprochene Hemmung der Hämagglutination u. S. R.

Wie wirkt es nun subcutan injiziert? Hierbei spielt die gebrauchte Dosis sicher eine nicht zu unterschätzende Rolle. *Grafe* und *Katz* fanden, daß subcutane Injektionen von 0,03—0,3 mg Alttuberkulin nach 24 Stunden bei Tuberkulosekranken eine deutliche Beschleunigung (positiver Ausschlag) der S. R. hervorriefen. Nur ganz vereinzelt sah *Grafe* eine Verzögerung. Er benutzte daher diese Probe für die Früh- und Differentialdiagnose zwischen aktiver und latenter Tuberkulose und zur Differenzierung gegenüber anderen Krankheiten mit erhöhter S. R. Bei einer subcutanen Injektion von 0,03 mg Alttuberkulin konnten wir *Grafes* Beobachtungen durchweg bestätigen. Die Zunahme der S. R. betrug nach 24 Stunden meist 4—20 mm. Wir glauben, daß man diese Befunde in Parallele zu den Beobachtungen *H. Löhrs* bei der unspezifischen Reiztherapie bringen kann. Reizkörper aller Art lösten nach ihm bei intramuskulärer Verabfolgung frühestens nach 2 Stunden eine erhebliche Beschleunigung der S. R. aus, die erst ungefähr nach 8 Tagen zum Ausgangswert zurückkehrte. Nichteiweißartige Stoffe unterschieden sich von den Eiweißkörpern nur durch zeitlich spätere Wirkung. Man könnte also zur Erklärung des Befundes der Beschleunigung (positiver Ausschlag nach 24 Stunden) der S. R. bei subcutaner Alttuberkulininjektion die Reiztherapie annehmen. Wir führen mit dem Tuberkulin dem Körper Kolloidsubstanzen mit antigenen Eigenschaften zu, die teils vom Tuberkelbazillus, teils von seinen Stoffwechselprodukten stammen, und die im tuberkulösen Körper auf zu ihnen passende und deshalb als Antikörper funktionierende Partner treffen, mit welchen sie reagieren können. Die Tuberkulinreaktion: Entzündung und Fieber und nach unserer Ansicht auch die beschleunigte (positiver Ausschlag) bzw. verzögerte (negativer Ausschlag) S. R. sind aufzufassen als Summenreaktionen oder Mischreaktionen all dieser verschiedenen Tuberkuloseantigene und der zahlreichen ihnen paarweise zugeordneten Tuberkuloseantikörper (*Sahli*). Nach *Hamburger* besteht in jedem tuberkuloseinfizierten Menschen ein ziemlich labiler Gleichgewichtszustand zwischen Tuberkulosegift und Antikörpern. Wir betrachten die S. R. vor der Tuberkulinapplikation als Ausdruck dieses Zustandes. Dieser Schwankungszustand wird durch eine Tuberkulininjektion geändert und die Änderungen treten auch im tuberkulösen Herd auf.

Erst nachträglich, nie aber mit Sicherheit vorher läßt sich entscheiden, ob die Veränderungen schädlich oder nützlich für den Organismus sind. Daher ist die Tuberkulinbehandlung für ihn noch eine unfertige Sache. Der positive Ausschlag der S. R. nach der Tuberkulinapplikation zeigt eine Änderung des labilen Schwankungszustandes nach der schlechteren Seite, weil die toxischen Produkte überwiegen. Erst in einigen Tagen kehrt die S. R. auf den Ausgangswert zurück, nachdem in den tuberkulösen Herden die erforderlichen Abwehrstoffe gebildet wurden. Es hat also eine Überdosierung stattgefunden. Umgekehrt war bei den negativen Ausschlägen *Grafes* nach unserer Ansicht gerade das Optimum der Tuberkulindosis erreicht worden. Es waren mehr Antitoxine mobilisiert worden, als Antigene zugeführt wurden. Dies beleuchtet wiederum die Schwierigkeiten der Dosierung bei der Tuberkulinkur.

### *2. Cutane Applikation.*
### (*Ponndorf*-Impfung).

Der Vorteil dieser Methode gegenüber der subcutanen Applikationsweise liegt in der immunisatorischen Bedeutung der Haut begründet. In welcher Weise die Haut das Tuberkulin verändert, ist zur Zeit noch hypothetisch. Eine Einwirkung kann jedoch nach den neuesten Forschungsergebnissen (*Fellner*, *Jadassohn*) nicht geleugnet werden. Besonders die Holländer *Storm van Leeuven* und *Varekamp*, aber auch andere Autoren wie *Bloch* und *Massini*, *Martenstein*, *Böhme*, *Buschke* und *Freymann*, *Hoffmann* und *v. Hosslin* wiesen auf die engen Beziehungen zwischen Haut und Immunität hin. Nach *Sahli* liefert die Haut selbst zweifellos Tuberkuloseantikörper, und zwar schließt er dies aus den „histogenen Überempfindlichkeitserscheinungen" mancher Tuberkulöser, jener bekannten Wiederaufflammungsreaktion alter abgelaufener Cutan- oder Intracutanreaktionen unter dem Einfluß einer erneuten Tuberkulininjektion an einer beliebigen vom ersten Injektionsort entfernten Stelle. Auch die Beobachtungen von *Wolff-Eisner* und *Dubi* sprechen dafür. Es bilden sich nach diesen Autoren also gerade in der Haut besonders reichlich Antikörper. Diese Fähigkeit der Haut auszunützen, machen sich die Autoren der cutanen und percutanen Applikationsweise zur Aufgabe (*Sahli*, *Petruschky*, *Moro*, *Ponndorf* usw.). Wir wählten für unsere Beobachtungen die *Ponndorf*sche Hautimpfung. Diese Methode ist der multiplen Cutanstichbehandlung *Sahlis* ähnlich, doch liegt ihr Vorteil in der Vergrößerung der cutanen *Reaktions*oberfläche. Nachteilig ist, daß man niemals weiß, wieviel von dem aufgestrichenen Tuberkulin wirklich in die Blut- und Lymphbahnen übergeht. Die Länge, Tiefe und Zahl der Schnitte, die oft auftretende Blutung beeinflussen die Reaktion. Die Exaktheit der Methode läßt daher viel

zu wünschen übrig, und *Sahli* hat die multiple Cutanreaktionsbehandlung durch das Intracutaninjektionsverfahren ersetzt, das eine genaue Dosierung ermöglicht, und gleichzeitig gibt ihm das Verhalten der Hautreaktion einen guten Maßstab zur Beurteilung des jeweiligen Immunitätszustandes bzw. der jeweiligen allgemeinen Tuberkulinempfindlichkeit des Körpers und damit zur Bestimmung der geeigneten therapeutischen Tuberkulindosen, um schädliche Allgemein- und Herdreaktionen zu vermeiden. Nach dem Gesagten kann es nicht wundernehmen, daß wir bei unseren Impfungen wiederholt Allgemein- und Herdreaktionen (Temperaturanstieg und Vermehrung des Auswurfs) zu sehen bekamen.

*Technik*: Am Oberarm der Patientin wurden je 10—15 Schnitte etwa 5 cm lang in der Vertikalen und in der Horizontalen in die obersten Hautschichten geführt. Bei Beginn der Behandlung wurden 2 Tropfen Alttuberkulin mit einem Glasstäbchen intensiv eingerieben. Bei der Wiederholung der Impfungen wurde die Anzahl der Tropfen bis auf 4 gesteigert; maßgebend dafür war die vorhergehende Reaktion. Der Modus der S. R.-Bestimmung war der gleiche wie oben erwähnt; doch erstreckte sich die Bestimmung auf einen längeren Zeitraum (14 Tage).

Aus bekannten Gründen verzichten wir auf Wiedergabe der Protokolle von über 150 Einzelbeobachtungen.

Wir fanden in 60% der S. R. 24 Stunden nach der Impfung einen negativen Ausschlag um 2—35 mm pro Stunde. In manchen Fällen hatte die S. R. erst wieder am 12. Tage den Wert vor der Impfung erreicht. In 40% der Beobachtungen trat ein positiver Ausschlag von 2—20 mm pro Stunde nach 24 Stunden ein. Dies waren hauptsächlich Kranke, die bei der Impfung stark geblutet hatten, oder wo eine Allgemein- bzw. Herdreaktion aufgetreten war. Wir sehen also, daß bei dieser Methode gegenüber der subcutanen sich bereits eine merkliche Differenz zeigt. Bei der subcutanen waren, wie bereits erwähnt, nur ganz vereinzelte negative Ausschläge (*Grafe*) aufgetreten, hier aber überwiegt diese Zahl die der positiven Ausschläge erheblich (60% : 40%). Wir glauben nicht fehl zu gehen, wenn wir hierfür die Tätigkeit der Haut anschuldigen. Das Tuberkulin wirkt hier nicht mehr als giftiger Reizstoff, sondern wird durch die Haut so umgewandelt, daß es entgegengesetzte Wirkungen ausübt. Die Intradermoreaktionen sowie die aufs strengste zu vermeidenden Allgemein- und Herdreaktionen beruhen nach *Friedberger*, wie schon kurz erwähnt, auf der gegenseitigen Bindung von Antigen und Antikörpern. Nach unseren heutigen Ansichten handelt es sich hierbei um kolloidale Vorgänge, die sich nach den Gesetzen der physikalischen Adsorption ohne bestimmte Valenzverhältnisse abspielen (*Sahli*). Dies erklärt das Vorkommen von allen möglichen Bindungsstufen des Antigens mit wenig und viel Antikörpern. Geringe Mengen der kolloidal an die Antigene gebundenen Antikörper bedingen

die Bildung von reizenden toxischen Substanzen (Tuberkulopyrin *Sahlis*) — Folge positiver Ausschlag der S. R. Größere Mengen aber wirken als direkt entgiftendes Antitoxin — Folge negativer Ausschlag der S. R. Die Änderung der kolloidalen Verhältnisse des Blutes drückt sich also nach unserer Ansicht in der veränderten S. R. aus.

### *3. Percutane Applikation.*
### (*Moros Ektebin.*)

*Moro*, überzeugt von der immunisatorischen Bedeutung der Haut, strebt danach, möglichst kräftige Hautreaktionen zu erzeugen, jedoch die Herdreaktionen im Gegensatz zu *Petruschky* tunlichst zu vermeiden. Gestützt auf *Fellner*, der in den Zellen von Tuberkulinpapeln entgiftende Reaktionskörper nachweisen konnte, sucht er in der Haut des Tuberkulösen künstliche Nebenherde zu erzeugen, in denen sich die Antikörper bilden sollen, die dem Lungenherd zugute kommen. Es handelt sich demnach um eine Autoimmunisierung, die von den durch die Einreibung gesetzten Hauttuberkuliden ausgeht (*Moro*). Um in der Haut solche Nebenherde zu erzeugen, verwendet er sein Präparat Ektebin (*Merck*), das außer dem konzentrierten Tuberkulin auch die vollständig abgetöteten, morphologisch und chemisch intakten Tuberkelbacillenleiber vom Typus humanus und bovinus enthält. Daß die Bacillen tatsächlich durch das Einreiben in die tiefen Hautschichten gelangen, konnte durch

*Tabelle I.*

| Nr. | S. R. vorher mm | Ekteb. | 24 Std. später mm | 48 Std. später mm | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 111 | + [1] | 82 | 77 | Nach 8 Tagen Wiederholung |
| | 95 | ++ | 92 | 67 | |
| | 100 | ++ | 92 | 87 | Nach 18 Tagen Wiederholung |
| 2 | 54 | ++ | 22 | 28 | |
| 3 | 23 | ++ | 17 | — | |
| 4 | 68 | ++ | 50 | — | |
| | 18 | ++ | 10 | — | Wiederholung nach 10 Tagen |
| 5 | 118 | ± | 115 | 120 | Herdreaktion |
| 6 | 44 | + | 28 | 38 | |
| | 29 | + | **30** | **20** | Nach 8 Tagen Wiederholung |
| 7 | 68 | ++ | 60 | — | |
| 8 | 98 | + | 74 | 97 | |
| 9 | 117 | + | 111 | 116 | |
| 10 | 73 | + | 67 | — | |
| 11 | 45 | + | 40 | — | |
| 12 | 87 | + | 78 | — | |

[1] ± bedeutet bis 5 Knötchen
\+ bedeutet bis ungefähr 20 Knötchen
++ bedeutet darüber.

die mikroskopischen Untersuchungen *Gottliebs* nachgewiesen werden. Und die neuerdings veröffentlichten Berichte über Herdreaktionen — die auch wir in 2 Fällen beobachteten — warnen von kritikloser Anwendung.

Wir rieben nach der Vorschrift *Moros* den Patienten auf Brust und Rücken ein ungefähr 1 cm langes Salbenstück aus der kleinen Tube in einem Durchmesser von 5 cm mit dem Finger eine Minute lang ein, ohne vorher die Haut einem mechanischen Reiz zu unterziehen. Kurz vorher, 24 Stunden und meist auch 48 Stunden nachher, stellten wir die S. R. an. Wir fügen hier einen Auszug aus unseren Protokollen ein, damit man sich aus der S. R. ein Bild von dem tuberkulösen Lungenprozeß machen kann.

Die angeführte Tabelle zeigt uns, daß bei tuberkuloseinfizierten Kranken mit aktiven Prozessen 24 Stunden nach der Einreibung, ganz vereinzelt erst nach 48 Stunden, ein ganz auffallender negativer Ausschlag der S. R. auftritt. Als Erklärung hierfür möchten wir wie bei den nach *Ponndorf* geimpften Kranken mit Verzögerung der S. R. die Tätigkeit der Haut anschuldigen, da die Tuberkulinpräparate nach *Sahli* ziemlich gleichwertig sind. Die Antikörper bekommen durch die Summation mit den von der Haut gebildeten gegenüber den mit Ektebin zugeführten Antigenen das Obergewicht und versuchen die Umstellung der S. R.

Doch fanden wir bei unseren Beobachtungen auch Ausnahmen von dieser Regel. Sie seien protokollarisch angeführt:

*Tabelle II.*

| Nr. | S. R. vorher mm | Ekteb. | S. R. 24 Std. später mm | S. R. 48 Std. später mm | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 28 | + | 42 | — | Tbk. Exsudat und Pneumonie |
| 2 | 97 | + | 97 | — | Tbk. Empyem |
| 3 | 93 | + | 100 | — | Tbk. Empyem |
| 4 | 86 | + | 96 | — | 20 Tage bestehender Pneumothorax |
| 5 | 106 | + | 107 | — | 20 Tage bestehender schlechter Pneumothorax |
| 6 | 97 | — | 105 | — | Anergisch |

Die ersten 3 Ausnahmen kann man wohl mit dem Empyem bzw. Exsudat in Zusammenhang bringen, durch die dem Körper an und für sich reichlich Antigene zugeführt werden. Hier genügen also nicht die infolge der Einreibung gebildeten Antitoxine zusammen mit den im Körper vorhandenen, um die Oberhand über die durch das Ektebin einerseits und durch das Exsudat bzw. Empyem zugeführten Antigene

anderseits zu gewinnen, und so bekommen wir einen positiven Ausschlag. Diese Fälle sind auch bekanntlich für die Tuberkulinkur nicht geeignet, da sie durch Autovaccination sich genügend Antigene zuführen.

Patienten, bei denen die Tuberkulose mit einer anderen Krankheit kombiniert ist, z. B. Lues, zeigten bei gleicher Prüfung den negativen Ausschlag.

*Tabelle III.*

| Nr. | S. R. vorher mm | Ektebin | 24 Std. später mm | Krankheit |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 124 | + | 120 | Tbk. und Lues |
| 2 | 122 | + | 117 | Tbk. und Lues |
| 3 | 88 | + | 80 | Tbk. und Lues |
| 1 | 128 | + | 109 | Tbk. und Lues (Wiederholung nach 8 Tagen) |
| 2 | 118 | + | 111 | Tbk. und Lues |
| 3 | 115 | + | 100 | Tbk. und Lues (Wiederholung) |
| 4 | 78 | + | 63 | Tbk. und Gravida |
| 5 | 87 | + | 78 | Tbk. und Cystopyel. |

Es war nun noch zu prüfen, wie sich Kranke mit normaler oder erhöhter S. R. pro Stunde infolge anderer Krankheiten auf Ektebineinreibungen verhielten.

*Tabelle IV.*

| Nr. | S. R. vorher mm | Ektebin | S. R. 24 Std. später mm | Krankheit |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 141 | + | 149 | Perniciöse Anämie |
| 2 | 33 | + | 38 | Nebennierentumor |
| 3 | 27 | + | 36 | Gallenblasentumor |
| 4 | 61 | + | 65 | Ca. ventriculi |
| 5 | 10 | + | 13 | Pneumonie |
| 6 | 35 | + | 40 | Lues cerebrospinalis |
| 7 ♂ | 13 | + | 13 | Latente Tbk. |
| 8 | 20 | + | 20 | Gesunde Pflegerin |

Wir finden also bei nichttuberkulösen Kranken mit erhöhter S. R. nach Ektebineinreibungen einen positiven Ausschlag nach 24 Stunden. Hier wirkt also das Ektebin als unspezifischer Reizkörper. Bei einem Patienten mit latenter Tuberkulose und einer Gesunden blieb die S. R. unverändert. Wir glauben daher berechtigt zu sein, diese Beobachtungen für die Differentialdiagnose der Tuberkulose gegenüber anderen Krankheiten mit erhöhter S. R. benutzen zu können: tritt bei Kranken mit erhöhter S. R. pro Stunde nach Ektebineinreibungen 24 Stunden später bei gleicher Prüfung ein negativer Ausschlag ein, so haben wir es mit einer aktiven Tuberkulose zu tun.

*Zusammenfassend* finden wir also, daß zwischen der subcutanen Tuberkulinbehandlung einerseits und der cutanen nebst percutanen andererseits ein grundsätzlicher Unterschied, zwischen cutaner und percutaner aber nur ein gradweiser Unterschied besteht, der in der immunisatorischen Hautfunktion begründet ist.

Zeigt sich bei einem Kranken mit erhöhter S. R. nach Ektebineinreibungen 24 bzw. 48 Stunden später bei gleicher Prüfung ein negativer Ausschlag, so handelt es sich um einen aktiven Tuberkuloseprozeß.

## Literatur.

[1]) *Asal* und *Falkenhain*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 10. — [2]) *Bloch*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 4. — [3]) *Buschke* und *Freymann*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 15. — [4]) *Böhme*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 9. — [5]) *Dreyfuss*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 21. — [6]) *Frisch*, Med. Klinik 1922, Nr. 8, S. 247. — [7]) *Fellner*, Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 38. — [8]) *Graje*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 19. — [9]) *Gottlieb*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 10. — [10]) *Gröpler*, Ther. d. Gegenw. 1923, Nr. 3. — [11]) *v. Hösslin*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 26. — [12]) *Hoffmann*, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 45. — [13]) *Hoff* und *Walter*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 22. — [14]) *Jadassohn*, Klin. Wochenschr. 1923, S. 913. — [15]) *Katz*, Zeitschr. f. Tuberkul. **36**, H. 6. — [16]) *Klemperer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 1. — [17]) *Löhr, H.*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **1**, 27. 1922. — [18]) *Linzenmeier*, Zentralbl. f. Gynäkol. 1921, Nr. 10. — [19]) *Moro*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 13. — [20]) *Moro*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 28. — [21]) *Moro* und *Towno*, Zeitschr. f. inn. u. exp. Med. 1911, H. 9, S. 583. — [22]) *Merk*, Med. Klinik 1913, Nr. 41. — [23]) *Sahli*, Schweiz. med. Wochenschr. 1920, S. 1129. — [24]) *Sahli*, Schweiz. med. Wochenschr. 1920, S. 557. — [25]) *Starlinger*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1922, Bd. **27**, H. 5/6. — [26]) *Storm Dien Varekamp*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 49. — [27]) *Westergreen*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 1921. — [28]) *Wolf* und *Eisner*, Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 24. — [29]) *Zieler*, Zeitschr. f. Tuberkul. 1922, Bd. **36**, H. 2.

(Aus der II. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Charlottenburg-Westend [Dirigierender Arzt: Dr. *Werner Schultz*].)

# Scharlachauslöschphänomen und Isohämagglutination.

Von
Dr. med. **Leo Jacobowitz.**

*(Eingegangen am 1. Dezember 1923.)*

Das von *Werner Schultz* und *W. Charlton*[1]) im Jahre 1918 gelegentlich therapeutischer Seruminjektionen entdeckte, von den Autoren so genannte ,,Auslöschphänomen" des Scharlachexanthems hat bisher keine befriedigende Erklärung gefunden. Das Phänomen besteht bekanntlich darin, daß Normal- oder Rekonvaleszentenserum, in Mengen von 1 ccm nach Art der Schleichschen Quaddel intracutan injiziert, an der Injektionsstelle das Exanthem in markstück- bis handtellergroßem Umfange zum Verschwinden bringt. Diese Wirkung des Serums hält während der ganzen Dauer des Exanthems an. Die bisherigen Untersuchungen haben ergeben, daß der größte Teil der Scharlachexantheme auslöschfähig ist, während bei allen übrigen Exanthemen das Phänomen negativ ausfällt. Ferner ist festgestellt, daß das Phänomen nur bei Verwendung von menschlichem Normal- oder Rekonvaleszentenserum zustande kommt. Sämtliche gebräuchlichen Tiersera löschten nicht aus. Bei richtiger Wahl des Injektionstages — der geeignetste ist nach Feststellung von *Meyer-Estorf*[2]) der zweite Exanthemtag — erhält man fast 100% positive Resultate.

Interessant und von besonders praktischer Bedeutung ist die Tatsache, daß das Eigenserum Scharlachkranker bis etwa zum 18. Krankheitstage die Fähigkeit des Auslöschens verliert. Es bestehen also zwischen dem biologischen Ablauf des Scharlachinfektes und dem Auslöschphänomen eigenartige gesetzmäßige Beziehungen. Das Scharlachauslöschphänomen, dessen Gesetzmäßigkeit von verschiedenen Autoren (*Paaschen*, *Neumann*, *Buschmann* und anderen) bestätigt wurde, ist somit ein brauchbares diagnostisches Hilfsmittel geworden. Es ermöglicht uns einmal in Fällen mit unklarem Exanthem, das andere Mal bei abgelaufenem Exanthem oder in den seltenen Fällen von Scharlach ohne Exanthem die Diagnose Scharlach. Ich kann direkt im ersten Falle im Bereich des Exanthems mit fremdem menschlichen Normal- oder Rekonvaleszentenserum das Auslöschphänomen erzeugen

und erhalte indirekt im zweiten Falle mit dem Serum des fraglichen Kranken bei einem sicheren Scharlachausschlag ein negatives Resultat.

In der ersten Publikation der Autoren *Schultz* und *Charlton* sind bereits Versuche zur Erklärung des Phänomens angegeben. Injektionen mit Deuteroalbumose (*Merck*) 10%, die die Bedeutung des Eiweißgehaltes des Serums feststellen sollten, ergaben in 4 Fällen ein negatives Resultat. Injektionen mit enteiweißtem menschlichem Serum führten ebenfalls zu einem negativen Ergebnis. Da ferner an die Möglichkeit eines direkten vasoconstrictorischen Einflusses gedacht wurde, sind Versuche mit Adrenalin angestellt worden. Noch in einer Verdünnung von 1 : 10 bei Injektion mit Adrenalin verschwand das Exanthem an der Injektionsstelle, aber es ergaben sich doch so bedeutende Unterschiede, vor allem im zeitlichen Ablauf, daß der vermehrte Adrenalingehalt des Serums als wirkendes Prinzip abgelehnt werden konnte. Das durch Adrenalin hervorgerufene Auslöschphänomen beginnt schon nach 1—2 Minuten und verschwindet nach 5—6 Stunden, zu einer Zeit, wo das durch Serum hervorgerufene Phänomen erst zu beginnen pflegt, um während der ganzen Dauer des Exanthems anzuhalten. Auch den adrenalinähnlichen Substanzen *O' Connors*[3]) kann keine Bedeutung zugesprochen werden, da sie erst bei der Gerinnung entstehen und sowohl Plasma wie zur Kontrolle verwandtes Serum positive Resultate ergaben.

Ausgehend von der Auffassung des Scharlachexanthems als Ausdruck einer Antigen-Antikörperreaktion, also eines anaphylaktoiden Symptomes, sucht *Wolff-Eisner*[4]) das Auslöschphänomen auf immunbiologischem Wege zu erklären. Eingehender sind auf diese Frage sowohl *W. Schultz* wie *Meyer-Estorf* in ihren früheren Mitteilungen eingegangen. Danach widerspricht die nähere Beobachtung des Auslöschphänomens der Auffassung *Wolff-Eisners*.

*Meyer-Estorf*[5]) faßt den Scharlach als anaphylaktischen Schock mit anschließender Antianaphylaxie auf und nimmt als Antigen einen „ubiquitären Bacillus, vielleicht den Streptokokkus", an. Er sucht die Ursache des Auslöschphänomens in einem *spezifischen* Antikörper, der im Serum von Gesunden, die vor nicht allzulanger Zeit eine fieberhafte Erkrankung durchgemacht haben, und im Serum Fiebernder selbst vorhanden sein muß. Im Blute der Scharlachkranken sei der Antikörper verschwunden, denn Scharlachserum löscht nicht aus.

So verlockend diese Theorie erscheinen mag, die beiden Voraussetzungen, auf denen sie steht, sind unbewiesen. Die Frage der Ätiologie des Scharlachs ist bisher in gänzliches Dunkel gehüllt und die den Streptokokken zuerkannte Rolle sehr zweifelhaft, ferner ist es fraglich, was *Meyer-Estorf* selbst betont, ob ein spezifischer Antikörper überhaupt die Ursache des Phänomens ist. Vielmehr scheint das unbekannte

Reagens *unspezifischer* Natur zu sein, was auch *Neumann* bestätigt, der unter seinen auslöschenden Seren zahlreiche von solchen Patienten benutzte, die nachweislich keinen Scharlach gehabt haben. *Meyer-Estorf* spricht fieberhaften Infekten für das Zustandekommen des hypothetischen Antikörpers eine besondere Bedeutung zu und glaubt, daß die von *Schultz* und *Charlton* verwandten Normalsera von Rekonvaleszenten nach fieberhaften Infektionskrankheiten stammten. Zum Beweis dafür zitiert er *Buschmann*[5a]), der zwei Sera von Patienten mit chirurgischen Krankheiten (Fissura ani, Ulcera cruris), die keine fieberhafte Erkrankung in der Anamnese der letzten Zeit hatten, verwandt hat. Diese beiden Sera ergaben das Phänomen nicht. Daß vorausgehende Infekte des Individuums selbst keinen Einfluß auf die Auslöschfähigkeit des Serums haben, geht daraus hervor, daß aus Nabelschnurblut gewonnenes Serum ein positives Auslöschphänomen gibt. Außerdem beweisen die Angaben *Buschmanns* auch deswegen nicht viel, weil es eine Erfahrungstatsache ist, daß man hier und dort Seris begegnet, die sich hinsichtlich ihrer Auslöschfähigkeit refraktär verhalten, ohne daß wir bisher eine befriedigende Erklärung dafür erlangen konnten.

So ist *René Hamel*[6]) bei seinen Untersuchungen auf ein solches Serum gestoßen und hat dabei im Anfange ungünstige Erfahrungen mit dem Auslöschphänomen gemacht. Diese Versager hätte er nicht zu verzeichnen gehabt, wenn er von vornherein mehrere Sera zu Auslöschzwecken benutzt hätte. *W. Scheffer*[7]), der das Verhalten von Rötelfrühserum in bezug auf seine Auslöschfähigkeit geprüft hat, begegnete einem Serum, das an drei untersuchten Scharlachexanthemen neben einem positiven Resultat zwei Versager ergab, und zwar an zwei Scharlachtestexanthemen, die durch zwei andere Rötelfrühsera einwandfrei ausgelöscht worden sind. *Es sind also zweifellos individuelle Differenzen,* die hier eine Rolle spielen müssen.

Wie es auf der einen Seite Sera gibt, die sich hinsichtlich ihres Auslöschvermögens refraktär verhalten, begegnet man auf der anderen Seite Patienten mit sicherem Scharlachexanthem, bei denen sonst einwandfrei auslöschende Sera ein negatives Auslöschphänomen ergeben. Diese Abweichungen lassen sich, ebenso wie das Auslöschphänomen selbst, bisher wenigstens, nicht auf immunbiologischem Wege erklären. Wir suchten daher andere *biologische Faktoren* zur Erklärung heranzuziehen.

In neuerer Zeit ist unsere Aufmerksamkeit auf die Isohämagglutinine des menschlichen Serums gelenkt worden, die uns gestatten, biologische Gruppierungen der einzelnen Individuen vorzunehmen. Wir legten uns daher die Frage vor, ob in diesen Isohämagglutininen die fraglichen biologischen Faktoren für das Auslöschphänomen zu suchen sind, ausgehend von der theoretischen Annahme, die Isoagglutinine als konsti-

tutionelle Reaktionskörper könnten die Fähigkeit besitzen, die Zellrezeptoren für das Scharlachvirus zu besetzen.

In ihrer ersten Publikation haben *Schultz* und *Charlton* schon auf die Bedeutung des Gewebsrezeptorenapparates für das Zustandekommen des Auslöschphänomens hingewiesen. Dieser Auffassung entsprechend könnten an der Stelle der Seruminjektion die Gewebsrezeptoren durch die Isohämagglutinine blockiert werden, das Scharlachvirus kann nicht mehr wirken, das Exanthem blaßt ab. Danach dürfte das Serum eines Individuums das Scharlachexanthem eines Patienten nicht auslöschen, dessen Erythrocyten derselben Hämagglutinationsgruppe angehören. Es handelt sich also um die Frage: Bestehen Beziehungen zwischen der Agglutinationsgruppenzugehörigkeit beim Auslöschphänomen hinsichtlich Spender und Empfänger?

Bevor ich über meine Versuche am Auslöschphänomen berichte, möchte ich auf die Isohämagglutination und die Technik der Gruppenbestimmung noch etwas näher eingehen.

*Landsteiner*[9]) hat als erster festgestellt, daß das Serum gesunder Menschen nicht nur auf tierische Blutkörperchen agglutinierend wirkt, sondern auch auf menschliche, von anderen Individuen stammende. Die Untersuchungen *Landsteiners* sind später von *v. Dungern* und *Hirschfeld*, *Jansky* und *Moss* ergänzt worden. Wir unterscheiden heute 4 Agglutinationsgruppen, die in folgender Tabelle veranschaulicht sind *(Moss)*.

*Tabelle I.*

| Serum Gruppe | Erythrocyten I | II | III | IV |
|---|---|---|---|---|
| I | 0 | 0 | 0 | 0 |
| II | + | 0 | + | 0 |
| III | + | + | 0 | 0 |
| IV | + | + | + | 0 |

Danach werden die Blutkörperchen der Gruppe I von allen Seris bis auf das eigene agglutiniert. Die Gruppen II und III agglutinieren sich gegenseitig. Die Erythrocyten der Gruppe IV werden überhaupt nicht agglutiniert. *v. Dungern* und *Hirschfeld*[9]) führen diese Gruppierung auf zwei Eigentümlichkeiten zurück. Die Erythrocyten der Gruppe II enthalten die Eigenschaft A, die der Gruppe III die Eigenschaft B. Die Eigenschaft A der Erythrocyten der Gruppe II reagiert mit einem Agglutinin a im Serum der Gruppe III, die Eigenschaft B der Erythrocyten der Gruppe III mit dem Agglutinin b im Serum der Gruppe II. Die Gruppe I ist frei von Agglutininen, besitzt dagegen die agglutinablen Substanzen A und B, während Gruppe IV keine agglutinable Substanz dagegen die beiden Agglutinine a und b enthält.

Gruppe II ist, wie *Guthrie* und *Huck*[10]) bei einem Falle von Sichelzellenanämie nachweisen konnten, nicht stets einheitlich gefunden, sondern es bestehen zwei ähnliche Typen, die aber prinzipiell verschieden sind.

*v. Dungern* und *Hirschfeld* stellten weiter die den Mendelschen Gesetzen folgende Erblichkeit der agglutinierenden Eigentümlichkeiten fest. *Verzár* und *Weszeczky*[11]) haben gefunden, daß sich durch die verschiedene Häufigkeit der 4 Bluttypen rassenbiologische Differenzen aufdecken lassen.

Was nun die *Technik* der Blutgruppenbestimmung anbetrifft, geht man so vor, daß man sich zunächst Testsera der Gruppen II und III herstellt. Man entnimmt von etwa 10—20 Personen aus der Armvene in ein Röhrchen ca. 5 ccm Blut zur Serumgewinnung und in ein zweites Röhrchen etwa 1 ccm Blut mit Zusatz weniger Tropfen einer 3 proz. Natriumcitratlösung. Das Serum wird abzentrifugiert, die Erythrocyten werden zweimal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Sämtliche Sera werden mit sämtlichen Erythrocyten in Röhrchen im Verhältnis 0,2 Serum zu einer Öse Erythrocyten zusammengebracht und die Resultate nach etwa 2 Stunden abgelesen. Die Sera der Gruppen I und IV sind rasch zu erkennen. Diejenigen, die überhaupt keine Erythrocyten agglutinieren, gehören zur Gruppe I, diejenigen, die alle Erythrocyten agglutinieren bis auf die eigenen, zur Gruppe IV. Die übrigen Sera gehören zu den Gruppen II und III, die ihre Blutkörperchen gegenseitig agglutinieren und durch die Frequenz unterschieden werden. Die häufigeren gehören zur Gruppe II, die anderen zur Gruppe III.

Hat man erst Testsera der Gruppen II und III, dann lassen sich die Gruppenbestimmungen sehr einfach auf dem Objektträger machen, indem man je einen Tropfen Testserum II und III mit einer Spur frischen Blutes aus dem Ohrläppchen oder der Fingerbeere des betreffenden Individuums mischt und den Objektträger ein paarmal hin- und herschaukelt. Nach 1—10 Minuten sieht man makroskopisch, ob Agglutination vorhanden ist oder nicht. Die Gruppenzugehörigkeit ergibt sich aus der Tabelle.

*Ottenberg* und *Reuben*[12]) haben die Fehlerquellen, die bei der Untersuchung zu beachten sind, zusammengestellt. Herausheben möchte ich folgende wesentlichen Punkte: Als Testsera dürfen nur stark agglutinierende Sera verwandt werden. Partielle Hämolyse mit schwacher Agglutination kann den Befund kachieren. Bebrütung bei 37° sollte wegen Begünstigung der Hämolyse unterlassen werden. Nichtspezifische Agglutination kann eintreten, wenn die Mischung teilweise eintrocknet. Dies ist nicht der Fall, wenn man die Beobachtung nach 10 bis 15 Minuten abschließt. Da es keine zufriedenstellende Konservierungsmethode der Sera gibt, ist schließlich die Abnahme der agglutinierenden Kraft des Serums zu berücksichtigen. Besonders zu achten ist auf die Verwechslung der Agglutination mit der Geldrollenbildung der Erythrocyten.

Nach fast allen Untersuchungen ist die *Gruppenzugehörigkeit*, wenigstens nach der bisherigen Auffassung, eine *konstante Eigentümlichkeit*, die durch keinen bekannten Einfluß zu verändern ist. Auf die Untersuchungen *Edens*[13]), der Veränderungen der Gruppenzugehörigkeit durch medikamentöse Einflüsse, Narkose u. a. festgestellt haben will,

sind *Meyer* und *Ziskoven*[14]) bereits eingegangen. D nach treffen die Untersuchungen *Edens* nicht zu. Die Angaben *Meyers* und *Ziskovens* kann ich aus eigenen Untersuchungen, die bisher allerdings nur medikamentös behandelte Fälle betreffen, bestätigen. Für *Vorschütz*[15]), der den Grund für das Zustandekommen der Gruppenagglutination in der verschiedenen quantitativen Ladefähigkeit der Erythrocyten, sowie in der Globulinkonzentration des Serums sieht, sind Senkungsgeschwindigkeit und Agglutination dasselbe. Es kann nicht scharf genug hervorgehoben werden, wie das *Meyer* und *Ziskoven* bereits getan haben, daß *Agglutination und Blutkörperchensedimentierung prinzipiell ganz verschiedene Erscheinungen* sind.

Eine Möglichkeit, im Rahmen unserer Betrachtungen das differente Verhalten von Früh- und Rekonvaleszentenserum bei Scharlacherkrankungen bezüglich des Auslöschphänomens zu erklären, böte sich dann, wenn *unter dem Einfluß der Scharlacherkrankung* ein vorüber

*Tabelle II.*

| Nr. | Gruppe des Exanthempatienten | Gruppe des Auslöschserums | Art des Auslöschserums | Ergebnis des Auslöschphänomens |
|---|---|---|---|---|
| 1 | IV | I | R. S. | ++ |
| 2 | I | I | R. S. | ++ |
| | | II | N. S. | ++ |
| | | IV | N. S. | + |
| | | I | F. S. | 0 |
| 3 | IV | I | R. S. | schwach + |
| 4 | IV | I | R. S. | + |
| | | I | F. S. | 0 |
| 5 | I | I | R. S. | 0 |
| | | II | N. S. | 0 |
| | | IV | R. S. | 0 |
| 6 | I | I | R. S. | +++ |
| | | II | R. S. | +++ |
| | | III | N. S. | + |
| | | IV | R. S. | + |
| 7 | III | I | R. S. | + |
| | | II | N. S. | + |
| | | III | N. S. | + |
| | | IV | R. S. | + |

R. S. = Rekonvaleszentenserum.
N. S. = Normalserum.
F. S. = Frühserum.

gehender *Gruppenwechsel* stattfände. Das ist *nicht der Fall.* In acht Fällen von Scharlach sind Gruppenbestimmungen an verschiedenen Krankheitstagen gemacht worden. Die Patienten gehörten im Früh- wie Rekonvaleszenzstadium derselben Gruppe an.

Ich habe weiter in 7 Fällen von sicheren Scharlachexanthemen das Auslöschphänomen geprüft und sowohl die Gruppenzugehörigkeit der Scharlachpatienten wie derjenigen Personen bestimmt, von denen das zum Auslöschen benutzte Serum stammte. (Siehe Tabelle II.)

Aus dieser Übersichtstabelle geht hervor, daß zwischen der Gruppenzugehörigkeit der exanthemtragenden Patienten und des Auslöschserums keine irgendwie gearteten Beziehungen bestehen. Die Ergebnisse sind positiv, gleichgültig, ob Patient und Auslöschserum der gleichen Gruppe angehören oder nicht. Im Falle 2 löschte das Frühserum, das zur selben Gruppe gehörte wie der Patient, nicht aus, während das ebenfalls derselben Gruppe angehörende Rekonvaleszentenserum auslöschte. Im Falle 5 verhielt sich die Patientin refraktär, sowohl dem Serum der eigenen wie den Seris der Gruppen II und IV gegenüber.

Wir kommen also zu dem *Schluß*, daß andere biologische Faktoren im Spiele sein müssen, die zu abweichenden Ergebnissen beim Auslöschphänomen führen. Es wäre zu prüfen, ob die Eigentümlichkeit mancher Sera, nicht auszulöschen, familiär bedingt ist, ob diese Eigenschaft sich vererbt und anderes mehr. Es ist jedoch schwierig, diesen Fragen in sporadischen Scharlachfällen nachzugehen, da die Testexantheme zu selten sind, vielmehr werden sich derartige Untersuchungen nur bei größeren Scharlachepidemien anstellen lassen. Möglicherweise bietet sich hier ein Weg, eine neue konstitutionelle biologische Differenz aufzudecken.

## Literaturverzeichnis.

[1]) Zeitschr. f. Kinderheilk. **17**, H. 5/6. 1918. — [2]) Med. Klinik 1921, Nr. 18. — [3]) Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 2, S. 1493. — [4]) Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 2, Sitzungsber. d. Berl. med. Ges. v. 3. XII. 1919. — [5]) Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 36. — [5a]) Inaug.-Diss., Berlin 1920 (Manuskript). — [6]) Thèse de Paris 1922, Le phénomène de Schultz et Charlton. — [7]) Zeitschr. f. Kinderheilk. **35**, H. 5/6. 1923. — [8]) Wien. klin. Wochenschr. 1901; Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **27**, 361. 1900. — [9]) Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **4**. 1909; **6**. 1910; 8. 1911. — [10]) Bull. of Johns Hopkins hosp. **34**, Nr. 384. — [11]) Biochem. Zeitschr. **126**. 1921; Klin. Wochenschr. Jg. **1**, Nr. 19. — [12]) Journ. of the Americ. med. assoc. **79**, Nr. 26. 1922. — [13]) Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 3. — [14]) Med. Klinik 1923, Nr. 3. — [15]) Zeitschr. f. klin. Med. **94**. 1922; **97**. 1923.

# Über die Isohämagglutination beim menschlichen Blute.

Von
**Shinichi Kirihara.**

(Aus der Medizinischen Hochschule zu Keijo, Korea, Japan.)

*(Eingegangen am 24. September 1923.)*

Einleitung (S. 522).
I. Das Vorkommen der Gruppenspezifität und Placentadurchlässigkeit für Isohämagglutinine (S. 524).
II. Die Gruppenspezifität der verschiedenen Körpersäfte und von Exsudaten (S. 528).
III. Der Unterschied des Prozentsatzes der Gruppenspezifität zwischen Japanern und Koreanern (S. 529).
IV. Die Vererbung der gruppenspezifischen Strukturen in japanischen und koreanischen Familien (S. 531).
V. Die Erforschung der Gruppenspezifität im getrockneten Blutfleck auf dem Gebiete der gerichtlichen Medizin (S. 541).
VI. Der Komplementbindungsversuch und die Präcipitinreaktion in den gruppenspezifischen Strukturen (S. 543).
Zusammenfassung (S. 544).
Literatur (S, 545).

## *Einleitung.*

*Landsteiner* entdeckte das Isohämagglutinationsphänomen im gesunden menschlichen Blute. Durch dieses Phänomen klassifizierte er 3 Arten des menschlichen Blutes. Später wurde von *Jansky*, *Moss*, *v. Dungern* und *Hirschfeld* nachgewiesen, daß man das normale menschliche Serum in 4 Arten einteilen kann. Die Erscheinung, daß in einem gewissen Prozentsatz der Fälle die Blutkörperchen eines Individuums vom Blutserum eines anderen Individuums zusammengeballt werden, ist durch das Vorhandensein zweier agglutinabler Substanzen bzw. Receptoren A und B und zweier auf sie wirkender Agglutinine $\alpha$ und $\beta$ bedingt. Also müssen die Blutkörperchen eines Individuums entweder A oder B oder beide oder keines von beiden Receptoren enthalten. A und $\alpha$ oder B und $\beta$ können natürlich nicht in demselben Blute zusammen vorhanden sein.

Die Klassifikation nach *Moss*:

I. Gruppe: Das Serum agglutiniert die menschlichen Blutkörperchen absolut nicht. Die Blutkörperchen werden dagegen von den Seren der 3 anderen Gruppen agglutiniert.

II. Gruppe: Das Serum agglutiniert die Blutkörper der I. und III. Gruppe. Die Blutkörperchen werden von den Seren der III. und IV. Gruppe agglutiniert.

III. Gruppe: Das Serum agglutiniert die Blutkörperchen der I. und II. Gruppe. Die Blutkörperchen werden von den Seren der II. und IV. Gruppe agglutiniert.

IV. Gruppe: Das Serum agglutiniert die Blutkörperchen aller anderen Gruppen. Die Blutkörperchen werden dagegen von keinem menschlichen Serum agglutiniert.

Die Klassifikation nach *v. Dungern* und *Hirschfeld:*

AB-Gruppe: Die Blutkörperchen enthalten die beiden Receptoren A und B.

A-Gruppe: Die Blutkörperchen enthalten nur Receptor A.

B-Gruppe: Die Blutkörperchen enthalten nur Receptor B.

O-Gruppe: Die Blutkörperchen enthalten keinen Receptor.

In manchem tierischen Blut kann man auch das Isohämagglutinationsphänomen nachweisen. Aber es ist wahrscheinlich, daß nur das menschliche Blut durch das Isohämagglutinationsphänomen in 4 Arten geteilt werden kann.

Diese Isohämagglutinationserscheinungen des Menschenblutes sind schon auf dem Gebiete der Therapie, der gerichtlichen Medizin und der Anthropologie berücksichtigt worden.

I. Ich habe das Vorkommen der Gruppenspezifität des Blutes an Neugeborenen und Kindern und die Durchlässigkeit der Placenta für Isohämagglutinine untersucht.

II. Ebenso habe ich die Gruppenspezifität der verschiedenen Körpersäfte und von Exsudaten festgestellt.

III. Ich konnte bei meinen Blutuntersuchungen einen Unterschied des Prozentsatzes der Gruppenspezifität zwischen Japanern und Koreanern wahrnehmen.

IV. Ich habe über die Vererbung der gruppenspezifischen Strukturen in japanischen und koreanischen Familien Untersuchungen angestellt.

V. Ebenso habe ich die Frage nach der Bedeutung des Nachweises der Gruppenspezifität im getrockneten Blutfleck auf dem Gebiete der gerichtlichen Medizin bei meinen Untersuchungen mitberücksichtigt.

VI. Außerdem stellte ich noch den Komplementbindungsversuch und die Präcipitinreaktion an.

### *Das Erhalten der Grundseren.*

Ich habe etwa 10 ccm Blut von den Cubitalvenen von 16 gesunden Menschen mit der Spritze entnommen, 1 ccm davon als 20 proz. Citratblut hergestellt und von dem Reste das Serum sich abscheiden

lassen. Dann habe ich auf das Hohlobjektglas 2 Tropfen von einem Serum aufgetragen und damit einige Platinösen von Citratblut eines anderen Menschen vermischt. 10 Min. später beobachtete ich, ob die Agglutination eintritt oder nicht, während ich das Hohlobjektglas mit der Flüssigkeit langsam schüttelte. Die auf diese Weise gewonnenen verschiedenen Resultate konnte ich in 4 Gruppen, d. h. in AB-, A-, B- und O-Gruppe, leicht einteilen:

Tabelle I.

| Serum / Bl.-Körp. | S. M. | R. K. | S. G. | S. I. | A. D. | J. H. | K. M. | O. N. | S. J. | K. T. | K. O. | H. M. | H. R. | K. I. | A. Y. | S. K. | Gru |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| S. M. | — | + | + | + | + | — | + | + | + | + | + | + | + | + | — | + | [illegible] |
| R. K. | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | [illegible] |
| S. G. | + | + | — | + | + | + | — | — | + | + | + | — | — | — | — | + | [illegible] |
| S. I. | — | — | — | — | — | — | — |  | — | — | — | — | — | — | — | — | [illegible] |
| A. D. |  | — | — | — | — |  | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | [illegible] |
| J. H. | — | + | + | + | + | — | + | + | + | + | + | + | + | + | — | + | [illegible] |
| K. M. | + | + | — | + | + | + |  | — | + | + | + | — | — | — | — | + | [illegible] |
| O. N. | + | + | — | + | + | + |  | — | + | + | + | — | — | — | — | + | [illegible] |
| S. J. |  | — | — | — | — | — | — |  | — | — | — | — | — | — | — | — | [illegible] |
| K. T. | — | — | — | — | — |  | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | [illegible] |
| K. O. | — |  | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | [illegible] |
| H. M. | + | + | — | + | + | + | — | — | + | + | + | — | — | — | — | + | [illegible] |
| H. R. | + | + | — | + | + | + | — | — | + | + | + | — | — | — | — | + | [illegible] |
| K. I. | + | + | — | + | + | + | — | — | + | + | + | — | — | — | — | + | [illegible] |
| A. Y. | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | — | + | A[illegible] |
| S. K. | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | [illegible] |

AB-Gruppe = 1
A-Gruppe = 6
B-Gruppe = 2
O-Gruppe = 7.

Zu solchen Seren fügte ich $^1/_{10}$ Teil von 10 proz. Carbolsäure hinzu und bewahrte diese Mischung als 4 Grundseren auf.

## I. *Vorkommen der Gruppenspezifität und Placentadurchlässigkeit für Isohämagglutinine.*

*Happ* konstatierte, daß die Isohämagglutinine im menschlichen Blute etwa 1 Jahr nach der Geburt deutlich erkennbar und 2 Jahre nach der Geburt vollständig ausgebildet sind; bei Kindern unter 1 Monat sind solche Agglutinine selten zu finden. Ich untersuchte 19 fötale Blute (Nabelschnurblute) und 11 Kinderblute von Kindern unter 2 Jahren, um obige Frage nachzuprüfen.

*Material.*

Das fötale Blut habe ich sofort nach der Geburt von der Nabelschnur mit der Spritze entnommen und 1 ccm davon als Citratblut erhalten; von dem Reste hat sich das Serum ausgeschieden.

Bei der chirurgischen Operation habe ich das ausfließende Kinderblut mit der Spritze aufgesogen und wie bei dem fötalen Blut das Citratblut und Serum erhalten.

1. Habe ich die Gruppenspezifität der fötalen und Kinderblutkörperchen mit den Grundseren festgestellt. Dabei konnte ich eine vollständige Einteilung vornehmen.

2. Habe ich mit den frischen Blutkörperchen von Erwachsenen, deren Gruppen vorher durch die Grundseren festgestellt worden waren, die fötalen und Kinderseren untersucht.

Außerdem habe ich bei dem fötalen Blute in ein Glasröhrchen von 0,3 cm Durchmesser das fötale Serum hineingegossen und dazu die in Gruppen eingeteilten Blutkörperchen von Erwachsenen hinzugefügt; dann legte ich das Glasröhrchen während 30 Min. in den Blutofen und beobachtete die Agglutination. Somit war bei beiden Untersuchungen das Resultat gleich.

Tabelle II.

| Nr. | Alter des Foetus | Gruppe | Agglutinine im Serum |
|---|---|---|---|
| 1 | 10 Monate | A | — |
| 2 | 10 „ | AB | — |
| 3 | 10 „ | B | — |
| 4 | 10 „ | O | — |
| 5 | 10 „ | B | α |
| 6 | 10 „ | O | — |
| 7 | 8 „ | B | α } Zwillinge |
| | 8 „ | B | α |
| 8 | 10 „ | B | α |
| 9 | 10 „ | O | — |
| 10 | 10 „ | A | β |
| 11 | 10 „ | A | — |
| 12 | 10 „ | O | αβ |
| 13 | 10 „ | O | β |
| 14 | 10 „ | B | — |
| 15 | 10 „ | B | — |
| 16 | 10 „ | A | β |
| 17 | 10 „ | O | — |
| 18 | 10 „ | AB | — |

Tabelle III.

| Nr. | Alter des Kindes | Gruppe | Agglutinine im Serum |
|---|---|---|---|
| 1 | 20 Tage | O | — |
| 2 | 31 „ | B | α |
| 3 | 34 „ | B | α |
| 4 | 40 „ | O | αβ |
| 5 | 55 „ | B | α |
| 6 | 180 „ | AB | — |
| 7 | 1 Jahr | O | αβ |
| 8 | 1 Jahr und 1 Monat | B | α |
| 9 | 1 Jahr und 3 Monate | A | β |
| 10 | 1 Jahr und 6 Monate | A | β |
| 11 | 2 Jahre | B | α |

Durch obige Resultate kann man beweisen, daß in allen fötalen Blutkörperchen deutlich die Gruppenspezifität nachweisbar ist; dagegen ist die Gruppenspezifität im Serum meistens nicht nachweisbar. Bei

19 Fällen konnte ich in 8 Fällen Agglutinine im Serum feststellen.

Bei 9 Kindern unter 2 Jahren stellte ich Agglutinine im Serum fest, dagegen bei Nr. 1 und 6 mit negativem Ergebnis. Nr. 1 gehört zur O-Gruppe, hat aber keine Agglutinine aufzuweisen und gilt daher als einzige Ausnahme. Nr. 6 gehört zur AB-Gruppe und hat deshalb keine Agglutinine im Serum aufzuweisen. Bei den Kindern unter 1 Jahr ist der Titer der Agglutinine im Vergleich zum Erwachsenen noch ziemlich schwach.

In beiden obigen Tabellen konnte ich nachweisen, daß in dem Blutserum der Neugeborenen unter 20 Tagen die Isohämagglutinine manchmal fehlen. Ich möchte noch genauer feststellen, wann beim Neugeborenen die Agglutinine zum 1. Male auftreten. So habe ich die biochemischen Beziehungen zwischen mütterlichem und fötalem Blut, außerdem zwischen dem Blut anderer Erwachsener und fötalem Blut in bezug auf die Isohämagglutinationserscheinung und die Placentadurchlässigkeit für Isohämagglutinine erforscht.

*Schenk* stellte durch eigene Beobachtungen fest, daß das fötale Blutserum (Nabelschnurblut) den mütterlichen Blutkörperchen gegenüber stets inaktiv ist, und daß das mütterliche Serum gegen die fötalen Blutkörperchen ausnahmsweise agglutiniert.

*Graff* bemerkte, daß zwischen dem mütterlichen Blut und dem placentaren Blut (Nabelschnurblut) derselben Person gar keine Agglutinationserscheinung auftritt.

*Martin* beobachtete bei seinen Versuchen mit eigenem Blut, mütterlichem und fötalem Blutserum, daß die eigenen Blutkörperchen in der Mehrzahl von mütterlichem Blutserum agglutiniert worden sind, vom fötalen Serum dagegen niemals.

Die obenerwähnten Autoren haben angenommen, daß das fötale Blutserum die mütterlichen Blutkörperchen oder die Blutkörperchen anderer Erwachsener nie agglutiniert und in fötalem Blutserum niemals Isohämagglutinine enthalten sind. Aber *Langer*, *v. Descastello* und *Sturli* stellten fest, daß die Blutseren von Neugeborenen oder Föten ab und zu die mütterlichen oder Blutkörperchen von Erwachsenen agglutinieren.

Nach eigenen Beobachtungen habe ich folgende Resultate bekommen (siehe Tab. IV).

Durch diese Tabelle kann man folgende Tatsachen konstatieren:

1. Die Agglutinine, welche man in den fötalen Seren findet, sind wahrscheinlich durch die Placenta hindurchgedrungen; denn man kann stets in den fötalen Seren die Agglutinine finden, wenn Mutter und Foetus der gleichen Gruppe angehören, z. B. Nr. 2, 7, 9.

Trotz der Gruppenverschiedenheit der Blutkörperchen zwischen

Tabelle IV.

| Nr. | Mutter | | | Foetus | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Alter | Gruppe der Blutkörp. | Agglutinine im Serum | Alter | Geschlecht | Gruppe der Blutkörp. | Agglutinine im Serum |
| 1 | 25 Jahre | A | $\beta$ (180) | 10 Monate | ♂ | O | $\beta$ (3) |
| 2 | 24 „ | B | $\alpha$ (200) | 10 „ | ♀ | B | $\alpha$ (7) |
| 3 | 30 „ | A | $\beta$ (80) | 10 „ | ♀ | O | — |
| 4 | 28 „ | O | $\alpha\beta$ (100) | 8 „ | ♂ | B | $\alpha$ (3) |
| | | | | 8 „ | ♀ | B | $\alpha$ (3) |
| 5 | 26 „ | O | $\alpha\beta$ (200) | 10 „ | ♀ | B | $\alpha$ (8) |
| 6 | 29 „ | A | $\beta$ (150) | 10 „ | ♂ | O | — |
| 7 | 26 „ | A | $\beta$ (80) | 10 „ | ♀ | A | $\beta$ (5) |
| 8 | 25 „ | B | $\alpha$ (150) | 10 „ | ♂ | A | — |
| 9 | 21 „ | O | $\alpha\beta$ (200) | 10 „ | ♀ | O | $\alpha\beta$ (2) |
| 10 | 25 „ | B | $\alpha$ (100) | 10 „ | ♂ | O | $\alpha$ (8) |
| 11 | 23 „ | A | $\beta$ (90) | 10 „ | ♀ | B | — |
| 12 | 35 „ | AB | — | 10 „ | ♂ | B | — |
| 13 | 27 „ | AB | — | 10 „ | ♀ | A | — |
| 14 | 29 „ | AB | — | 10 „ | ♀ | O | — |
| 15 | 31 „ | B | $\alpha$ (140) | 10 „ | ♀ | AB | — |

Die eingeklammerten Zahlen bedeuten die Agglutinationstiter.

Mutter und Foetus kann man gleichartige Agglutinine in dem fötalen und mütterlichen Serum finden.

In den beiden Fällen Nr. 1 und 10 gehören die fötalen Blutkörperchen zur O-Gruppe. Aber in Nr. 1 hat das fötale Serum nur $\beta$-Agglutinine, dagegen in Nr. 10 $\alpha$-Agglutinine. Das gilt als Beweis, daß die Agglutinine des fötalen Serums vom mütterlichen Serum durch die Placenta hindurchgelangt sind.

Obgleich in Nr. 4 und 5 das mütterliche Serum $\alpha$- und $\beta$-Agglutinine enthält, konstatiert man in dem fötalen Serum nur $\alpha$-Agglutinine, d. h. die beiden mütterlichen Agglutinine $\alpha$ und $\beta$ dringen wahrscheinlich durch die Placenta in den fötalen Blutkreislauf ein. Aber die $\beta$-Agglutinine sind von den fötalen Blutkörperchen der B-Gruppe absorbiert worden und darum kann man keine $\beta$-Agglutinine in dem fötalen Blutserum nachweisen.

In Nr. 8 und 15 drangen die mütterlichen Agglutinine auch in den fötalen Blutkreislauf ein, aber sie sind von den fötalen Blutkörperchen alle absorbiert worden. So gibt es keine Agglutinine in dem fötalen Blutserum.

Da bei Nr. 12, 13 und 14 in dem mütterlichen Serum keine Agglutinine enthalten sind, so findet man in dem dazugehörigen fötalen Serum auch keine Agglutinine.

2. Die Isohämagglutinine dringen teilweise durch die Placenta hindurch, aber der Titer des fötalen Serums beträgt immer weniger als $^1/_{10}$ des mütterlichen Serums.

Zuweilen aber gibt es solche Fälle, in denen die Isohämagglutinine gar nicht durch die Placenta hindurchgedrungen sind, z. B. wie in Nr. 3 und 6.

3. Das früheste Vorkommen der eigenen Isohämagglutinine beim Neugeborenen ist wahrscheinlich 1 Monat nach der Geburt (s. Tab. II).

*Der durchschnittliche Titer der Isohämagglutinine bei Japanern u. Koreanern.*

Die absolute Titerbestimmung der Isohämagglutinine ist fast unmöglich, weil die Agglutinierbarkeit der Blutkörperchen individuell manchmal mehr oder weniger verschieden ist. Ich versuchte deshalb mit mehreren frischen Blutkörperchen der gleichen Gruppe von 5 bis 10 verschiedenen Personen, die Titer der Seren bei je 50 Personen von Japanern und Koreanern im Alter von 13—65 Jahren zu berechnen. Jedes Serum verdünnte ich 10—300fach mit physiologischer Kochsalzlösung. Jede der verdünnten Lösungen untersuchte ich nach *Vincent*scher Methode auf Agglutination hin. Dadurch konnte ich folgende Resultate bekommen:

Bei Japanern: bis 40—200fach verdünnter Lösung positiv;

bei Koreanern: bis 50—200fach verdünnter Lösung positiv.

Also die Titer der Isoagglutinine bei Japanern und Koranern schwanken zwischen 40—200.

II. *Das Vorkommen der Isohämagglutinine in verschiedenen Körpersäften.*

Um das Vorkommen der Isohämagglutinine in den verschiedenen Körpersäften feststellen zu können, untersuchte ich 10 Leichen und 6 Patienten. Bei den Versuchen war ich darauf bedacht, kein Blut mit den Säften zu vermischen.

Tabelle V. *Leichen.*

| Nr. | Alter | Geschl. | Diagnose | Agglutinine im Serum | Agglutinine in Herzbeutelflüssigk. | Agglutinine in Pleuralflüssigkeit | Ascitesflüssigkeit | Spinalflüssigk. | Kammerwas. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 25 | ♂ | Glottisödem | αβ (100) | αβ (60) | αβ (60) | αβ (60) | — | — |
| 2 | 71 | ♂ | Altersschwäche | β (50) | β (25) | | β (20) | — | |
| 3 | 83 | ♀ | Verblutungstod | α (80) | α (30) | | α (20) | | |
| 4 | 52 | ♂ | Nephritis chron. | β (120) | β (60) | β (60) | β (70) | — | |
| 5 | 25 | ♂ | Phtisis pul. | α (50) | α (30) | α (20) | α (30) | — | — |
| 6 | 20 | ♂ | ? | α (60) | α (40) | | α (20) | | |
| 7 | 42 | ♂ | Apoplexie | αβ (100) | αβ (50) | αβ (30) | αβ (40) | — | |
| 8 | 30 | ♀ | Pleuritis | αβ (80) | αβ (50) | αβ (20) | αβ (30) | — | — |
| 9 | 39 | ♂ | Meningitis | β (40) | β (30) | β (15) | β (20) | | |
| 10 | 7 | ♂ | Noma | β (80) | β (60) | β (30) | β (30) | | |

Die eingeklammerten Zahlen bedeuten die Agglutinationstiter.

Tabelle VI. *Patienten.*

| Nr. | Alter | Geschl. | Diagnose | Agglutinine im Serum | Agglutinine im Exsudat |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 24 | ♂ | Hydrocele test. | $\beta$ (150) | $\beta$ (30) |
| 2 | 40 | ♂ | Hydrocele test. | $\beta$ (80) | $\beta$ (40) |
| 3 | 31 | ♀ | Ascites | $\alpha\beta$ (60) | $\alpha\beta$ (15) |
| 4 | 28 | ♂ | Pleuritis | $\alpha$ (100) | $\alpha$ (20) |
| 5 | 18 | ♂ | Pleuritis | $\alpha$ (120) | $\alpha$ (20) |
| 6 | 23 | ♀ | Bursitis praepatellaris | $\alpha\beta$ (60) | $\alpha\beta$ (10) |

Die eingeklammerten Zahlen bedeuten die Agglutinationstiter.

Die obigen 2 Tabellen beweisen, daß in den verschiedenen Körpersäften und den Exsudaten auch Agglutinine enthalten sind, deren Titer aber immer kleiner sind als diejenigen des betreffenden Serums.

In dem Vorderkammerwasser und der Spinalflüssigkeit konnte ich niemals Agglutinine nachweisen.

### III. *Der Unterschied des Prozentsatzes der Gruppenspezifität bei der Blutuntersuchung zwischen Japanern und Koreanern.*

*L.* und *H. Hirschfeld* veröffentlichten ihre Forschungen über die Prozentsätze der gruppenspezifischen Strukturen im Blute der Engländer, Franzosen, Deutschen, Italiener, Österreicher, Serben, Russen, Türken, Indier, Neger usw.

Tabelle VII *(Hirschfeld).*
*Europäische Typen.*

| Nation | A % | B % | A/B |
|---|---|---|---|
| Engländer | 46,4 | 10,2 | 4,5 |
| Franzosen | 45,6 | 14,2 | 3,2 |
| Italiener | 41,8 | 14,8 | 2,8 |
| Deutsche | 48,0 | 17,0 | 2,8 |
| Österreicher | 48,0 | 18,0 | 2,6 |
| Serben | 46,6 | 20,2 | 2,3 |
| Griechen | 45,6 | 20,2 | 2,3 |
| Bulgaren | 46,8 | 20,4 | 2,3 |
| *Übergangstypen.* | | | |
| Türken | 44,6 | 25,2 | 1,8 |
| Araber | 37,4 | 24,0 | 1,5 |
| Russen | 37,5 | 28,1 | 1,3 |
| Juden | 38,0 | 28,2 | 1,3 |
| *Asio-afrikanische Typen.* | | | |
| Malaien | 30,7 | 28,2 | 1,1 |
| Neger | 27,6 | 34,2 | 0,8 |
| Anamiten | 29,6 | 35,6 | 0,8 |
| Indier | 27,5 | 49,7 | 0,5 |

*L.* und *H. Hirschfeld* bezeichneten A/B als biochemischen Index und teilten somit die verschiedenen Nationen in 3 Klassen ein, d. h. europäische Typen, Übergangstypen und asio-afrikanische Typen.

*Fritz Verzar* suchte den Unterschied des Prozentsatzes der Gruppenspezifität zwischen Ungarn, Zigeunern und Deutschen, welch letztere vor einigen Hunderten von Jahren nach Ungarn ausgewandert waren, festzustellen. Er berechnete bei Deutschen als biochemische Indexziffer 2,9 (europäischer Typ), bei Zigeunern 0,6 (asio-afrikanischer Typ) und bei Ungarn 1,6 (Übergangstyp).

*Cabrela* und *Wade* untersuchten 204 Philippiner, um den Prozentsatz der Gruppenspezifität festzustellen: A = 15,7%, B = 20,6%, also biochemischer Index 0,76 (asio-afrikanischer Typ).

*Matsubara* machte Untersuchungen an Japanern aus dem Tohoku-Bezirk (Nordjapan) und bekam folgende Resultate:

| AB-Gruppe | A-Gruppe | B-Gruppe | O-Gruppe | A% | B% | A/B |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 11,3% | 37,0% | 19,2% | 32,5% | 48,3 | 30,5 | 1,5 |

*Kobayashi* und *Hara* machten Untersuchungen an Japanern aus dem Nagano-Bezirk (Mitteljapan):

| AB-Gruppe | A-Gruppe | B-Gruppe | O-Gruppe | A% | B% | A/B |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 20,0% | 40,5% | 16,0% | 24,4% | — | — | 1,7 |

*Torii* machte Untersuchungen an Japanern aus dem Kiushiu-Bezirk (Südjapan):

| AB-Gruppe | A-Gruppe | B-Gruppe | O-Gruppe | A% | B% | A/B |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 11,0% | 46,0% | 20,0% | 55,0% | — | — | 1,8 |

Vorstehende Tabellen beweisen, daß die biochemischen Indexziffern der Japaner zwischen 1,5 und 1,8 schwanken, so daß die japanische Nation zum Übergangstyp zu rechnen ist.

## *Die Forschung über den Prozentsatz der gruppenspezifischen Strukturen zwischen Japanern und Koreanern.*

Ich habe mit Hilfe meines Assistenten Herrn *Hakurinsai* Forschungen über den zwischen Japanern und Koreanern etwa bestehenden Unterschied des Prozentsatzes der Gruppenspezifität gemacht und diese Prozentsätze mit denen anderer Nationen verglichen.

### *Untersuchungsmethode.*

Ich untersuchte durch die vorbereiteten 4 Grundseren, d. h. AB-, A-, B- und O-Gruppe, die Blutkörperchen von 502 Japanern und 948 Koreanern. Ich goß auf das Hohlobjektglas 2 Tropfen von jedem Grundserum und damit vermischte ich einige Platinösen von Citratblut eines zu Untersuchenden.

10 Min. später beobachtete ich das Resultat, während ich das Hohlobjektglas mit der Flüssigkeit langsam schüttelte. Außerdem untersuchte ich in den meisten Fällen das Serum des zu Untersuchenden mit frischen Blutkörperchen anderer Personen, deren Gruppe ich vorher durch die Grundseren festgestellt hatte.

Tabelle VIII.

| | AB-Gruppe | A-Gruppe | B-Gruppe | O-Gruppe | A/B |
|---|---|---|---|---|---|
| Japaner in Korea: (502 Personen) ..... | 7,8% | 42,2% | 20,6% | 29,4% | 1,78 |
| Koreaner in Heihoku: (354 Personen) ..... | 7,6 % | 27,4% | 34,5% | 30,5% | 0,83 |
| Koreaner in Keiki: (311 Personen) ..... | 7,1% | 32,8% | 32,8% | 27,3% | 1,00 |
| Koreaner in Chuhoku: (112 Personen) ..... | 12,5% | 36,6% | 33,7% | 17,9% | 1,08 |
| Koreaner in Zennan: (171 Personen) ..... | 12,9% | 41,5 % | 25,7% | 19,9% | 1,41 |

Über die Abstammung der obengenannten Japaner und Koreaner ist zu bemerken, daß die in Korea lebenden Japaner meistens aus Südjapan stammten, Koreaner in Heihoku aus Nordkorea, diejenigen aus Keiki und Chuhoku aus Mittelkorea und diejenigen aus Zennan aus Südkorea.

Aus der obigen Tabelle kann man den Schluß ziehen, daß ein deutlicher Unterschied des Prozentsatzes der Gruppenspezifität zwischen Japanern und Koreanern erkennbar ist, d. h. der durchschnittliche biochemische Index von Japanern ist 1,7 (Übergangstyp), derjenige der Koreaner 1,1 (asio-afrikanischer Typ).

Der biochemische Index des Koreaners ist in Heihoku am niedrigsten (0,83), in Keiki und Chuhoku ein wenig höher (1,00) und in Zennan am höchsten (1,41); je südlicher die Herkunft, desto ähnlicher wird die biochemische Indexzahl der Koreaner derjenigen der Japaner.

## IV. *Über die Vererbung gruppenspezifischer Strukturen des Blutes bei japanischen und koreanischen Familien.*

*v. Dungern* und *Hirschfeld* untersuchten die Vererbung gruppenspezifischer Strukturen des Blutes bei 72 deutschen Familien (348 Personen) und erzielten folgende Ergebnisse:

1. Die biochemische Struktur A wie die Struktur B kommt niemals bei den Blutkörperchen der Kinder vor, wenn sie nicht bei einem der beiden Eltern vorhanden war.

2. Wenn beide Eltern die gleiche Struktur besitzen, so findet man diese im allgemeinen auch bei sämtlichen Kindern. Es gibt aber Aus-

nahmen; hin und wieder fehlt der Bestandteil bei dem einen oder anderen Kinde, auch wenn beide Eltern ihn besitzen.

3. Wenn nur einer der Eltern eine Struktur besitzt, so findet man meistens diese Struktur bei einem Teile der Kinder. In seltenen Fällen kommt sie auch bei allen Kindern vor. Im Durchschnitt ist eine größere Anzahl im Besitze der spezifischen Struktur.

4. Wenn beide Eltern den Bestandteil nicht enthalten, so kommt er niemals bei den Kindern vor.

5. Die Strukturen A und B sind nach *Mendel*scher Vererbungsregel dominant. Wenn man jene Eigenschaften, die A oder B nicht enthalten, mit NA oder NB bezeichnen würde, so wären solche Eigenschaften NA oder NB recessiv.

*Ottenberg* leitete von den *v. Dungern*schen Feststellungen folgende Ergebnisse ab: Wenn die biochemische Struktur A und B dominant und NA und NB recessiv sein würden, so müßte ein Individuum von seinen Eltern 4 Vererbungsbestandteile, d. h. A, B, NA und NB bekommen. Jede Gruppe des menschlichen Blutes muß daher folgende Kombinationen der Bestandteile ergeben:

Tabelle IX *(Ottenberg)*.

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| O-Gruppe | NA NA<br>NB NB | | | | | | |
| A-Gruppe | A A<br>NB NB | oder | A NA<br>NB NB | | | | |
| B-Gruppe | NA NA<br>B B | oder | NA NA<br>B NB | | | | |
| AB-Gruppe | A A<br>B B | oder | A NA<br>B B | oder | A A<br>B NB | oder | A NA<br>B NB |

Er bezeichnete noch die gruppenspezifische Beziehung zwischen Eltern und Kind mit folgender Tabelle:

Tabelle X *(Ottenberg)*.

| *Eltern*: | *Kind*: |
|---|---|
| O-Gruppe + O-Gruppe | O-Gruppe |
| A-Gruppe + A-Gruppe<br>A-Gruppe + O-Gruppe | A-Gruppe oder O-Gruppe |
| B-Gruppe + B-Gruppe<br>B-Gruppe + O-Gruppe | B-Gruppe oder O-Gruppe |
| A-Gruppe + B-Gruppe | Auftreten aller Gruppen |
| AB-Gruppe + X-Gruppe | Auftreten aller Gruppen |

Um obige Theorie nachzuprüfen, forschte ich mit Hilfe meines Assistenten Herrn *Hakurinsai* über die Vererbung der gruppenspezifischen Strukturen des Blutes bei 139 japanischen und koreanischen Familien (611 Personen) in 2 oder 3 Generationen.

Tabelle XI.

| Nr. | Nation | Name | Eltern | | Kinder | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Vater | Mutter | Sohn | Tochter | |
| 1 | J. | S. K. | O | B | B | B | Vater v. Nr. 1 ist identisch mit 1. Sohn v. Nr. 5 |
| 2 | J. | S. N. | O | A | O | — | |
| 3 | J. | T. S. | AB | B | AB | — | |
| 4 | J. | M. | A | A | — | A | |
| 5 | J. | S. K. | O | A | O A A A | A | |
| 6 | J. | Y. | A | AB | O | — | |
| 7 | J. | S. | O | AB | A | — | |
| 8 | J. | N. H. | A | A | A | A A | |
| 9 | J. | M. N. | B | B | B | B B B B | 1. Tochter v. Nr. 9 ist identisch mit Mutter v. Nr. 1 |
| 10 | J. | M. | O | O | O O | — | |
| 11 | J. | E. Y. | A | A | A A | A | |
| 12 | J. | U. Y. | A | A | A A | — | |
| 13 | J. | K. | O | B | O | — | |
| 14 | J. | T. | B | A | — | B | |
| 15 | J. | I. M. | A | A | A | A O | |
| 16 | J. | S. S. | B | O | — | B | |
| 17 | J. | R. | B | O | B | B | |
| 18 | J. | T. K. | A | B | A | AB | |
| 19 | J. | K. T. | A | O | A O | — | |
| 20 | J. | N. | O | AB | — | B | |
| 21 | K. | K. G. S. | B | A | B AB | B B | |
| 22 | K. | H. X. C. | B | B | B B | B B B | |
| 23 | K. | H. Y. H. | O | X | O O | — | |
| 24 | K. | H. Y. H. | O | B | — | O.B.O.O. | Vater v. Nr. 24 ist identisch mit 1. Sohn v. Nr. 23 |
| 25 | K. | H. Y. H. | O | B | B B | B | Vater v. Nr. 25 ist identisch mit 2. Sohn v. Nr. 23 |
| 26 | K. | H. Y. H. | O | X | A A | A | Vater v. Nr. 26 ist identisch mit Vater v. Nr. 23 |
| 27 | K. | H. K. H. | O | A | A A | A A | |
| 28 | K. | H. K. H. | A | A | A | A A A | Vater v. Nr. 28 ist identisch mit 1. Sohn v. Nr. 27 |
| 29 | K. | H. K. H. | X | O | A | O | Vater v. Nr. 29 ist 1 Sohn v. Nr. 27, aber verstorben. |
| 30 | K. | H. H. H. | X | A | O | A A A | |
| 31 | K. | H. R. H. | B | O | O B B B B | O | |
| 32 | K. | W. H. | A | AB | AB B | — | |
| 33 | K. | H. S. C. | O | X | A A A O | — | |
| 34 | K. | H. S. C. | A | O | O O | O | Vater v. Nr. 34 ist identisch mit 1. Sohn v. Nr. 33 |
| 35 | K. | H. S. C. | A | AB | AB AB B B | B | Vater v. Nr. 35 ist identisch mit 2. Sohn v. Nr. 33 |
| 36 | K. | H. S. C. | A | O | O O | A | Vater v. Nr. 36 ist identisch mit 3. Sohn v. Nr. 33 |
| 37 | K. | H. S. C. | O | B | B B | — | Vater v. Nr. 37 ist identisch mit 4. Sohn v. Nr. 33 |

Tabelle XI. (Fortsetzung).

| Nr. | Nation | Name | Eltern | | Kinder | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Vater | Mutter | Sohn | Tochter | |
| 38 | K. | S. O. S. | O | B | B B B | B | |
| 39 | K. | T. H. K. | B | O | B | B | |
| 40 | K. | H. R. K. | A | O | O | A O A | |
| 41 | K. | H. R. K. | O | B | O | O B | Vater v. Nr. 41 ist identisch mit 1. Sohn v. Nr. 40 |
| 42 | K. | H. S. K. | AB | A | AB B | B A | |
| 43 | K. | H. K. O. | O | O | O O O | — | |
| 44 | K. | H. K. O. | O | B | B B | B | Vater v. Nr. 44 ist identisch mit 1. Sohn v. Nr. 43 |
| 45 | K. | H. K. O. | O | A | — | O | Vater v. Nr. 45 ist identisch mit 2. Sohn v. Nr. 43 |
| 46 | K. | H. K. H. | O | B | — | B | |
| 47 | K. | H. K. H. | O | B | B | B B B | Vater v. Nr. 47 ist identisch mit Vater v. Nr. 46 |
| 48 | K. | H. R. O. | B | A | A | O A | |
| 49 | K. | H. R. C. | A | B | | B A AB AB | |
| 50 | K. | K. O. C. | O | O | O O | O O O | |
| 51 | K. | K. S. T. | B | B | B | | |
| 52 | K. | R. S. T. | B | O | B B | B | Vater v. Nr. 52 ist identisch mit dem Sohn v. Nr. 51 |
| 53 | K. | H. S. H. | A | A | A A | — | |
| 54 | K. | H. T. B. | O | X | O | — | |
| 55 | K. | H. T. B. | O | A | A | O O | Vater v. Nr. 55 ist identisch mit dem Sohn v. Nr. 54 |
| 56 | K. | S. S. K. | AB | A | B AB A A | — | |
| 57 | K. | T. T. S. | O | B | O B | — | |
| 58 | K. | T. T. S. | O | B | B B | | Vater v. Nr. 58 ist identisch mit 1. Sohn v. Nr. 57 |
| 59 | K. | K. K. S. | A | O | O | O | |
| 60 | K. | H. G. C. | A | B | A | B | |
| 61 | K. | H. G. C. | A | A | A | A A | Vater v. Nr. 61 ist identisch mit dem Sohn v. Nr. 60 |
| 62 | K. | G. T. H. | A | O | A A O A | O | |
| 63 | K. | S. U. H. | O | AB | B A | B A | |
| 64 | K. | H. S. J. | B | A | AB AB | — | |
| 65 | K. | H. S. J | AB | B | AB B | B AB | Vater v. Nr. 65 ist identisch mit 1. Sohn v. Nr. 64 |
| 66 | K. | H. S. J | AB | X | — | A A | Vater v. Nr. 66 ist identisch mit 2. Sohn v. Nr. 64 |
| 67 | K. | H. J. K. | AB | B | AB | A AB | |
| 68 | K. | S. S. S. | X | A | AB A | — | |
| 69 | K. | S. S. S. | AB | A | A | — | Vater v. Nr. 69 ist identisch mit 1. Sohn v. Nr. 68 |
| 70 | K. | L. T. H. | A | AB | AB A | — | |
| 71 | K. | L. S. K. | A | A | A A A A A | A | |
| 72 | K. | K. K. S. | O | O | O | O O | |
| 73 | K. | L. S. S. | O | B | O O | — | |

Tabelle XI (Fortsetzung).

| . | Nation | Name | *Eltern* | | *Kinder* | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Vater | Mutter | Sohn | Tochter | |
| 4 | K. | L. S. K. | O | B | O O B | — | |
| 5 | K. | L. S. K. | O | A | O | — | Vater v. Nr. 75 ist identisch mit 1. Sohn v. Nr. 74 |
| 6 | K. | L. T. P. | B | B | B B B B B B | — | |
| 7 | K. | L. N. S. | A | O | O O O | — | |
| 8 | K. | H. H. H. | A | O | A A | A O A | |
| 9 | K. | H. H. H. | A | B | A O | A A A A A | Vater v. Nr. 79 ist identisch mit 1. Sohn v. Nr. 78 |
| 0 | K. | H. H. H. | A | X | A | — | Vater v. Nr. 80 ist identisch mit 2. Sohn v. Nr. 78 |
| 1 | K. | H. H. H. | X | A | AB A | — | Mutter v. Nr. 81 ist identisch mit 1. Tocht. v. Nr. 78 |
| 2 | K. | H. H. H. | O | O | O O | O O O | Mutter v. Nr. 82 ist ident. mit 2. Tochter v. Nr. 78 |
| 3 | K. | H. H. H. | | B | A O | B | Mutter v. Nr. 83 ist identisch m. 3. Tochter v. Nr. 78 |
| 4 | K. | C. K. S. | O | X | B B B | O B B O | |
| 5 | K. | C. K. S. | B | O | B | O | Vater v. Nr. 85 ist identisch mit 1. Sohn v. Nr. 84 |
| 6 | K. | C. K. S. | B | X | B | — | Vater v. Nr. 86 ist identisch mit 2. Sohn v. Nr. 84 |
| 7 | K. | C. K. S. | B | X | B | B | Vater v. Nr. 87 ist identisch mit 3. Sohn v. Nr. 84 |
| 8 | K. | C. O. S. | B | B | O B B B | O B B B | |
| 9 | K. | G. K. L. | B | O | O B O | — | |
| 0 | K. | G. K. L. | O | A | O O O O | O | Vater v. Nr. 90 ist identisch mit 1. Sohn v. Nr. 89 |
| 1 | K. | G. K. L. | B | A | A O | B | Vater v. Nr. 91 ist identisch mit 2. Sohn v. Nr. 89 |
| 2 | K. | G. K. L. | O | A | — | O | Vater v. Nr. 92 ist identisch mit 3. Sohn v. Nr. 89 |
| 3 | K. | G. K. T. | O | B | O B B | O | |
| 4 | K. | G. D. B. | B | O | O | O | |
| 5 | K. | G. H. T. | A | B | AB A | | |
| 6 | K. | G. R. B. | B | O | B B | | |
| 7 | K. | G. K. T. | A | O | A | A | |
| 8 | K. | A. H. S. | B | B | O B | B O B | |
| 9 | K. | S. Z. D. | X | B | A | | |
| 0 | K. | D. K. M. | A | O | A O | — | |
| 1 | K. | K. T. U. | A | O | A | O | |
| 2 | K. | D. H. S. | B | A | A AB | — | |
| 3 | K. | D. H. S. | A | A | A A | A | Vater v. Nr. 103 ist identisch mit 1. Sohn v. Nr. 102 |
| 4 | K. | D. H. S. | AB | B | B | — | Vater v. Nr. 104 ist identisch m. 2. Sohn v. Nr. 102 |
| 5 | K. | H. P. D. | B | A | A B | — | |
| 6 | K. | H. Y. L. | A | A | A | — | |

Tabelle XI (Fortsetzung).

| Nr. | Nation | Name | *Eltern* | | *Kinder* | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Vater | Mutter | Sohn | Tochter | |
| 107 | K. | D. O. Y. | A | O | A O | O O O | |
| 108 | K. | B. L. Z. | B | O | — | O O | |
| 109 | K. | K. D. Ch. | O | B | O B | B B | |
| 110 | K. | K. D. Ch. | O | O | O | O | Vater v. Nr. 110 ist iden- tisch mit 1. Sohn v. Nr. 10 |
| 111 | K. | K. D. H. | B | A | AB AB AB | AB AB AB | |
| 112 | K. | L. S. K. | A | A | A | A O | |
| 113 | K. | K. M. S. | A | A | A | — | |
| 114 | K. | S. B. H. | B | A | AB B | — | |
| 115 | K. | K. S. Ch. | X | A | A A | — | |
| 116 | K. | Y. I. S. | X | B | O B B | — | |
| 117 | K. | Y. I. S. | O | AB | A AB B B | B. | Vater v. Nr. 117 ist iden tisch mit 1. Sohn v. Nr. 11 |
| 118 | K. | Y. I. S. | B | A | A A | — | Vater v. Nr. 118 ist iden tisch mit 2. Sohn v. Nr. 11 |
| 119 | K. | K. O. S. | A | O | A | — | |
| 120 | K. | N. T. M. | A | AB | A | — | |
| 121 | K. | B. C. S. | B | O | — | O B | |
| 122 | K. | K. B. H. | O | AB | A A B | A B | |
| 123 | K. | K. B. H. | A | B | | AB. | Vater v. Nr. 123 ist iden tisch mit 1. Sohn v. Nr. 12 |
| 124 | K. | R. M. S. | B | A | — | O | |
| 125 | K. | Ch. K. S. | O | B | — | O B | |
| 126 | K. | G. T. E. | AB | B | B B | B B O B | |
| 127 | K. | S. B. E. | A | O | A A | — | |
| 128 | K. | R. C. S. | X | B | B B | — | |
| 129 | K. | R. C. S. | B | B | B | — | Vater v. Nr. 129 ist iden tisch mit 1. Sohn v. Nr. 12 |
| 130 | K. | R. C. S. | B | B | — | B B | Vater v. Nr. 130 ist iden tisch mit 2. Sohn v. Nr. 12 |
| 131 | K. | K. C. D. | X | AB | — | AB A | |
| 132 | K. | B. M. S. | A | A | A A | A | |
| 133 | K. | B. Y. L. | A | A | A A | — | |
| 134 | K. | B. Y. L. | A | O | A | O | Vater v. Nr. 134 ist iden tisch mit 1. Sohn v. Nr. 13 |
| 135 | K. | H. S. I. | AB | B | B | AB | |
| 136 | K. | I. K. Y. | B | O | B B | — | |
| 137 | K. | Ch. K. B. | A | A | A A | A | |
| 138 | K. | R. H. B. | AB | O | A | A | |
| 139 | K. | B. P. B. | X | AB | A A | — | |

J. = Japaner.
K. = Koreaner.
AB = 1 Person der AB-Gruppe.
A = 1 Person der A-Gruppe.
B = 1 Person der B-Gruppe.
O = 1 Person der O-Gruppe.

*Material:*

Das Material zu solchen Vererbungsforschungen muß man besonders wählerisch behandeln. Es herrscht in Japan und Korea eine äußerst strenge Sittenreinheit, infolgedessen sind die japanischen und koreanischen Familien das beste Material zu glaubwürdigen Forschungen. Als Material wählten wir Personen aus unserem Verwandten- und Bekanntenkreise.

*Untersuchungsmethode:*

Wir entnahmen einige Tropfen Blut von dem Ohrläppchen eines jeden der zu Untersuchenden und vermischten dasselbe mit den Grundseren auf dem Hohlobjektglas. Nach 10 Min. beobachteten wir das Resultat.

Die Anzahl der Familien beträgt 139. Man kann diese in 2 Abteilungen einteilen, deren eine 120, deren zweite 19 Familien umfaßt.

Die Anzahl der untersuchten Personen beträgt 611, d. h. es wurde jede Person nur einmal gezählt; diejenigen mit gleicher Identität, die öfter als einmal genannt worden sind, sind auch nur einmal gezählt worden.

In 120 Fällen (1. Abteilung) waren alle Familienmitglieder vollzählig. Die Anzahl der Kinder dieser Familien beträgt 340.

In 19 anderen Fällen (2. Abteilung) waren Vater oder Mutter abwesend bzw. verstorben. Die Anzahl der Kinder dieser Familien beträgt 45. Alle Kinder zusammengerechnet: 385.

Von den Kindern der Abteilung 1 waren 191 Kinder von derselben Gruppe wie der Vater, also $\frac{19100}{340} = 56{,}2\%$, und 190 Kinder von derselben Gruppe wie die Mutter, also $\frac{19000}{340} = 56{,}1\%$.

Die Anzahl der Kinder, die einer anderen Gruppe als derjenigen der beiden Eltern angehören, beträgt 55, also $\frac{5500}{340} = 16{,}2\%$.

(A + A) a) Bei den 120 vollzähligen Familien gibt es die Gruppenverbindung der Eltern A + A = 14 Fälle. Die Zahl der Kinder betrug 41, von denen 39 zur A-Gruppe gehören, die beiden übrigen, also 4,8%, sind zur O-Gruppe gehörig.

(B + B) b) Bei Eltern B + B = 3 Fälle. Die Zahl der Kinder betrug 35, von denen 29 zur B-Gruppe, 6 zur O-Gruppe gehören, so daß also 17,1% der Kinder zur O-Gruppe zu zählen sind.

(O + O) c) Bei Eltern O + O = 6 Fälle. Die Zahl der Kinder betrug 20. Alle sind der O-Gruppe angehörig.

(A + O) d) Bei Eltern A + O = 24 Fälle. Die Zahl der Kinder betrug 67, davon sind 29 A-Gruppe, also 43,2%, und 38 O-Gruppe, also 56,8%.

(B + O) e) Bei Eltern B + O = 29 Fälle. Die Zahl der Kinder betrug 73, von denen 46 B-Gruppe, also 63,0% und 27 O-Gruppe, also 37,0%, sind.

(A + B) f) Bei Eltern A + B = 18 Fälle. Die Zahl der Kinder betrug 49, von denen 16 AB-Gruppe, also 32,7%, 18 A-Gruppe, also 36,7%, 10 B-Gruppe, also 20,4%, 5 O-Gruppe, also 10,2% sind.

(AB + A) g) Bei Eltern AB + A = 9 Fälle. Die Zahl der Kinder betrug 23, von denen 6 AB-Gruppe, also 26,1%, 8 A-Gruppe, also 34,8%, 8 B-Gruppe, also 34,8%, 1 O-Gruppe, also 4,3%, sind.

(AB + B) h) Bei Eltern AB + B = 6 Fälle. Die Zahl der Kinder betrug 18, von denen 6 AB-Gruppe, also 33,3%, 1 A-Gruppe, also 5,6%, 10 B-Gruppe, also 55,5%; 1 O-Gruppe, also 5,6%, sind.

(AB + O) i) Bei Eltern AB + O = 6 Fälle. Die Zahl der Kinder betrug 18, von denen 1 AB-Gruppe, also 5,6%, 9 A-Gruppe, also 50,0%, 8 B-Gruppe, also 44,4%, 0 O-Gruppe sind.

(AB + AB) k) Bei Eltern AB + AB = 0 Fälle.

### Die Beobachtung der Vererbung der gruppenspezifischen Struktur in 3 Generationen.

Wenn man die Tab. X—XII vergleicht, so kann man konstatieren, daß die Resultate der 3 Tabellen miteinander übereinstimmen.

Wir haben die Vererbung der gruppenspezifischen Strukturen des Blutes bei 139 japanischen und koreanischen Familien untersucht und die gleichen Resultate wie *v. Dungern* erhalten:

1. Die biochemische Struktur A wie die Struktur B kommt niemals bei den Blutkörperchen der Kinder vor, wenn sie nicht bei einem der beiden Eltern vorhanden war; z. B. kann bei der Verbindung A + O niemals das Kind die Reaktion der B-Gruppe aufweisen.

2. Wenn beide Eltern eine gleiche Struktur besitzen, so findet man diese im allgemeinen auch bei sämtlichen Kindern. Es gibt aber Ausnahmen; hin und wieder fehlt der Bestandteil bei dem einen oder anderen Kinde, auch wenn beide Eltern ihn besitzen; z. B. wird bei der Verbindung B + B das Kind meistens der B-Gruppe zugehörig gefunden, kann aber ausnahmsweise der O-Gruppe angehören.

3. Wenn nur einer der Eltern eine Struktur besitzt, so findet man meistens diese Struktur bei einem Teile der Kinder. In selteneren

Tabelle XII.

| Nr. | I. Generation | (Kinder) II. Generation | (Enkel) III. Generation |
|---|---|---|---|
| 1 | O + A (Nr. 5) | O + B (Nr. 1) | B B |
| | | A | — |
| | | A | — |
| | | A | — |
| 2 | B + B (Nr. 9) | B + O (Nr. 1 | B B |
| | | B | — |
| | | B | — |
| | | B | — |
| | | B | — |
| 3 | O + X (Nr. 23) | O + B (Nr. 24) | O B O O |
| | | + X (Nr. 26) | A A A |
| | | O + B (Nr. 25) | B B B |
| 4 | O + A (Nr. 27) | A + A (Nr. 28) | A A A A |
| | | X + O (Nr. 29) | A O |
| 5 | O + X (Nr. 33) | A + O (Nr. 34) | O O O |
| | | A + AB (Nr. 35) | AB AB B B B |
| | | A + O (Nr. 36) | O O A |
| | | O + B (Nr. 37) | B B |
| 6 | A + O (Nr. 40) | O + B (Nr. 41) | O O B |
| | | A | — |
| | | O | — |
| | | A | — |
| 7 | O + O (Nr. 43) | O + B (Nr. 44) | B B B |
| | | O + A (Nr. 45) | O |
| | | O | — |
| 8 | B + B (Nr. 51) | B + O (Nr. 52) | B B B |
| 9 | O + X (Nr. 54) | O + A (Nr. 55) | A O O |
| 10 | O + B (Nr. 57) | O + B (Nr. 58) | B B O |
| | | B | — |
| 11 | A + B (Nr. 60) | A + A (Nr. 61) | A A A |
| | | B | — |
| 12 | B + A (Nr. 64) | AB + B (Nr. 65) | AB B B AB |
| | | AB + X (Nr. 66) | A A |
| 13 | X + A (Nr. 68) | AB + A (Nr. 69) | A |
| | | A | — |
| 14 | O + B (Nr. 74) | O + A (Nr. 75) | O |
| | | O | — |
| | | B | — |
| 15 | A + O (Nr. 78) | A + B (Nr. 79) | A O A A A A A |
| | | A + X (Nr. 80) | A |
| | | A + X (Nr. 81) | AB A |
| | | O + O (Nr. 82) | O O O O O |
| | | A + B (Nr. 83) | A O B |

Tabelle XII (Fortsetzung).

| Nr. | I. Generation | (Kinder) II. Generation | (Enkel) III. Generation |
|---|---|---|---|
| 16 | O + X (Nr. 84) | B + O (Nr. 85) | B O |
| | | B + X (Nr. 86) | B |
| | | B + X (Nr. 87) | B B |
| | | O | — |
| | | B | — |
| | | B | — |
| | | O | — |
| 17 | B + O (Nr. 89) | O + A (Nr. 90) | O O O O O |
| | | B + A (Nr. 91) | A O B |
| | | O + A (Nr. 92) | O |
| 18 | B + A (Nr. 102) | A + A (Nr. 103) | A A A |
| | | AB + B (Nr. 104) | B |
| 19 | O + B (Nr. 109) | O + O (Nr. 110) | O O |
| | | B | — |
| | | B | — |
| | | B | — |
| 20 | X + B (Nr. 116) | O + AB (Nr. 117) | A AB B B B |
| | | B + A (Nr. 118) | A A |
| | | B | — |
| 21 | O + AB (Nr. 122) | A + B (Nr. 123) | AB |
| | | A | — |
| | | B | — |
| | | A | — |
| | | B | — |
| 22 | X + B (Nr. 128) | B + B (Nr. 129) | B |
| | | B + B (Nr. 130) | B B |
| 23 | A + A (Nr. 133) | A + O (Nr. 134) | A O |
| | | A | — |

Fällen kommt sie auch bei allen Kindern vor. Im Durchschnitt ist eine größere Anzahl im Besitze der spezifischen Struktur, z. B. bei der Verbindung B + O ergibt sich bei den Kindern häufig teils B-Gruppe, teils O-Gruppe, in seltenen Fällen aber gehören alle Kinder der B-Gruppe an.

4. Wenn beide Eltern den Bestandteil nicht enthalten, so kommt er niemals bei den Kindern vor, z. B. bei der Verbindung O + O sind die Kinder ohne Ausnahme auch O-Gruppe.

Aus obigen Resultaten geht hervor, daß man die Gruppe des Kindes in manchen Fällen bestimmen kann, wenn man die beiden Gruppen der Eltern feststellt. Auch ist es möglich, die Gruppe des Vaters zu vermuten, wenn man die Gruppe der Mutter und des Kindes erforscht

hat, oder die Gruppe der Mutter zu vermuten, wenn man die Gruppe des Vaters und des Kindes weiß. Solche Methoden können allgemein forensisch verwertet werden.

V. *Die Blutfleckuntersuchung in bezug auf die Isohämagglutination.*

Das Ziel meiner Forschung ist nicht die Unterscheidung des tierischen vom menschlichen Blutfleck, sondern der Nachweis der Gruppenspezifität der menschlichen Blutflecke.

*Landsteiner* und *Lattes* haben schon die Isohämagglutination bei der Blutfleckuntersuchung zur Anwendung gebracht. Wenn die Blutkörperchen eines Menschen von dem Extrakt eines Blutfleckes agglutiniert werden, so entstammt dieser Blutfleck einem anderen menschlichen Individuum.

*Torii* hat auch die Isohämagglutinationserscheinung zur Unterscheidung des tierischen vom menschlichen Blutflecke verwendet.

*Meine Untersuchung.* In aufbewahrter, mit Blut getränkter Gaze untersuchte ich die Isohämagglutination 3 mal: nach 1 Woche, nach 1 Monat, nach 3 Monaten. Auf die Gaze goß ich eine geringe Menge von physiologischer Kochsalzlösung und ließ diese 30 Min. lang in dem Blutofen stehen. Durch starkes Auspressen der Gaze erhielt ich einen ziemlich konzentrierten Blutfleckextrakt. Von diesem goß ich einige Tropfen auf 4 verschiedene Hohlobjektgläser. Den so gewonnenen Extrakt vermischte ich mit einigen Platinösen von menschlichen frischen Blutkörperchen der A-, B- und O-Gruppe, die ich einzeln mit dem Blutfleckextrakt in 3 verschiedenen Gläsern mischte. Dem 4. fügte ich frische Blutkörperchen von Kaninchen hinzu. Nach 15 Minuten beobachtete ich die Resultate makroskopisch und mikroskopisch, während ich die Gläser mit der Flüssigkeit langsam schüttelte. Dann verglich ich diese Resultate mit meinen früheren, mit Serum und Blutkörperchen ausgeführten, und dabei stellte ich fest, daß die Ergebnisse miteinander übereinstimmten.

Tabelle XIII.

| Nr. | Alter | Geschl. | Gruppe | Serum mit Blutkörperchen der | | | Blutfleckextrakt mit Blutkörperchen der | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | A-Gr. | B-Gr. | O-Gr. | A-Gr. | B-Gr. | O-Gr. | Kaninchen |
| 1 | 23 Jahre | ♂ | A | — | + | — | — | + | — | + |
| 2 | 32 „ | ♂ | AB | — | — | — | — | — | — | + |
| 3 | 34 „ | ♂ | O | + | + | — | + | + | — | + |
| 4 | 25 „ | ♂ | A | — | + | — | — | + | — | + |
| 5 | 22 „ | ♀ | A | — | + | — | — | + | — | + |
| 6 | 33 „ | ♂ | B | + | — | — | + | — | — | + |
| 7 | 4 „ | ♀ | B | + | — | — | + | — | — | + |
| 8 | 10 „ | ♂ | O | + | + | — | + | + | — | + |

Tabelle XIII (Fortsetzung).

| Nr. | Alter | Geschl. | Gruppe | Serum mit Blutkörperchen der | | | Blutfleckextrakt mit Blutkörperchen der | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | A-Gr. | B-Gr. | O-Gr. | A-Gr. | B-Cr. | O-Gr. | Kaninchen |
| 9 | 30 Jahre | ♂ | B | + | – | – | + | – | – | + |
| 10 | 18 " | ♂ | B | + | – | – | + | – | – | + |
| 11 | 5 " | ♀ | O | + | + | – | + | + | – | + |
| 12 | 20 " | ♂ | O | + | + | – | + | + | – | + |
| 13 | ? " | ♂ | B | + | – | – | + | – | – | + |
| 14 | 25 " | ♂ | A | – | + | – | – | + | – | + |
| 15 | 30 " | ♀ | A | – | + | – | – | + | – | + |
| 16 | 40 " | ♂ | AB | – | – | – | – | – | – | + |
| 17 | 38 " | ♂ | A | – | + | – | – | + | – | + |
| 18 | 40 " | ♂ | B | + | – | – | + | – | – | + |
| 19 | $1^1/_4$ " | ♀ | A | – | + | – | – | + | – | + |
| 20 | 22 " | ♀ | A | – | + | – | – | + | – | + |
| 21 | 42 " | ♀ | O | + | + | – | + | + | – | + |
| 22 | 20 " | ♂ | B | + | – | – | + | – | – | + |
| 23 | 1 Monat | ♀ | O | – | – | – | – | – | – | + |
| 24 | 12 Jahre | ♂ | O | + | + | – | + | + | – | + |
| 25 | 35 " | ♂ | B | + | – | – | + | – | – | + |
| 26 | 5 " | ♂ | A | – | + | – | – | + | – | + |
| 27 | 14 " | ♂ | A | – | + | – | – | + | – | + |
| 28 | 44 " | ♂ | A | – | + | – | – | + | – | + |
| 29 | 35 " | ♂ | AB | – | – | – | – | – | – | + |
| 30 | 40 " | ♂ | AB | – | – | – | – | – | – | + |
| 31 | 23 " | ♀ | A | – | + | – | – | + | – | + |
| 32 | 14 " | ♂ | O | + | + | – | + | + | – | + |
| 33 | 39 " | ♂ | A | – | + | – | – | + | – | + |
| 34 | 45 " | ♂ | B | + | – | – | + | – | – | + |
| 35 | 12 " | ♂ | A | – | + | – | – | + | – | + |
| 36 | 42 " | ♂ | A | – | + | – | – | + | – | + |
| 37 | 12 " | ♂ | B | + | – | – | + | – | – | + |
| 38 | 7 " | ♂ | O | + | + | – | + | + | – | + |
| 39 | 25 " | ♂ | A | – | + | – | – | + | – | + |
| 40 | 32 " | ♂ | A | – | + | – | – | + | – | + |
| 41 | 40 " | ♂ | B | + | – | – | + | – | – | + |
| 42 | 23 " | ♀ | A | – | + | – | – | + | – | + |
| 43 | 42 " | ♀ | O | + | + | – | + | + | – | + |
| 44 | 25 " | ♂ | O | + | + | – | + | + | – | + |
| 45 | 32 " | ♂ | B | + | – | – | + | – | – | + |
| 46 | 35 " | ♂ | B | + | – | – | + | – | – | + |
| 47 | 25 " | ♂ | O | + | + | – | + | + | – | + |
| 48 | 48 " | ♂ | O | + | + | – | + | + | – | + |
| 49 | 22 " | ♀ | A | – | + | – | – | + | – | + |
| 50 | 32 " | ♀ | A | – | + | – | – | + | – | + |

Die obige Tabelle zeigt die Feststellung der Gruppenspezifität im Blutfleckextrakt. Der Fall 23 ist eine Ausnahme; obgleich die Resultate negativ sind, gehört das Neugeborene der O-Gruppe an.

Die Untersuchung mit menschlichen Blutkörperchen der AB-Gruppe ergab immer negative Resultate; deswegen gebrauchte ich zur Kontrolle die Blutkörperchen vom Kaninchen.

Wenn man durch die obengenannte Methode die Untersuchung des Blutes oder Blutfleckes eines Verbrechers oder einer Leiche vornimmt, so kann man dadurch feststellen, ob die Gruppe des einen oder anderen mit der Gruppe des Blutfleckes übereinstimmt, solange beide Individuen von verschiedenen Gruppen sind. Sind aber mehrere Blutflecke von gleicher Gruppe, so rühren sie entweder von einem einzigen Individuum her oder von mehreren verschiedenen Individuen der gleichen Blutgruppe.

Aber diese Methode ist eine Anwendung der Isohämagglutinationserscheinung, also wurde sie manchmal von der Hitze, dem Sonnenlicht, der Fäulnis oder von Medikamenten beeinflußt. Es ist daher nötig, eine ziemlich große Menge von frischen Blutflecken zur Verfügung zu haben, um eine genaue Untersuchung machen zu können. Diese Methode kann man natürlich nicht als eine absolute Methode für die forensische Beurteilung anwenden, sondern mit vorherigen anderen biochemischen Blutuntersuchungsmethoden zusammen prüfen.

Außerdem machte ich die gleichen Versuche mit getrockneten Blutflecken auf Eisen und Glas in je 10 Fällen, ich konnte aber manchmal die Gruppenspezifität der Blutflecke nicht nachweisen.

### VI. *Komplementbindungsversuch und Präcipitinreaktion in den menschlichen gruppenspezifischen Strukturen.*

Um zu konstatieren, ob man durch den Komplementbindungsversuch und die Präcipitinreaktion den Unterschied der 4 Gruppen im menschlichen Blute nachweisen kann, traf ich folgende Versuchsanordnung:

Ich teilte 24 Kaninchen in 8 verschiedene Gruppen ein:

Bei der I. Gruppe spritzte ich das Serum der AB-Gruppe ein, wie Regel,
,, ,, II. Gruppe spritzte ich das Serum der A-Gruppe,
,, ,, III. Gruppe spritzte ich das Serum der B-Gruppe,
,, ,, IV. Gruppe spritzte ich das Serum der O-Gruppe,
,, ,, V. Gruppe die ausgewaschenen Blutkörperchen der AB-Gruppe,
,, ,, VI. Gruppe die ausgewaschenen Blutkörperchen der A-Gruppe,
,, ,, VII. Gruppe die ausgewaschenen Blutkörperchen der B-Gruppe,
,, ,, VIII. Gruppe die ausgewaschenen Blutkörperchen der O-Gruppe.

Von obigen 8 Kaninchen-Gruppen konnte ich 8 verschiedene Immunsera bekommen. Mit den ersten 4 Immunseren (I—IV) untersuchte

ich genau, ob man die durch Isohämagglutination in 4 verschiedene Gruppen geteilten menschlichen Blutseren durch die Komplementbindungsmethode und Präcipitinreaktion unterscheiden kann.

Mit den übrigen 4 Immunseren (V—VIII) versuchte ich auch, den Unterschied der 4 Gruppen im menschlichen Blutkörperchenextrakt festzustellen.

Bei allen Untersuchungen war das Ergebnis negativ.

Außerdem machte ich in jedem der 4 Immunseren (V—VIII) die Agglutinationsversuche mit den 4 Gruppen der menschlichen Blutkörperchen.

Jedes der Immunseren agglutinierte alle 4 Gruppen von menschlichen Blutkörperchen in fast gleichem Grade und zeigte durch den Absorptionsversuch mit den 4 Gruppen menschlicher Blutkörperchen keinen besonderen spezifischen Unterschied.

*Zusammenfassung*:

I. Man kann beim Neugeborenen schon 1 Monat nach der Geburt fast immer die Isohämagglutinine finden.

Die Isohämagglutinine dringen teilweise durch die Placenta vom Mutterblutkreislauf in den Kindesblutkreislauf hinein.

II. In den verschiedenen menschlichen Körpersäften und Exsudaten kann man auch Isohämagglutinine finden. Aber die Menge ist immer geringer als die im Serum enthaltene.

III. Ein deutlicher Unterschied des Prozentsatzes der Gruppenspezifität des Blutes besteht zwischen Japanern und Koreanern.

Der Prozentsatz des Koreaners ist am niedrigsten im Norden, am höchsten im Süden, also je südlicher die Herkunft des Koreaners ist, desto ähnlicher wird der Prozentsatz demjenigen des Japaners.

IV. Bei Vererbungsforschungen der gruppenspezifischen Strukturen des Blutes konnte ich die Theorie *v. Dungerns* anerkennen und folgende Schlüsse ziehen: Wenn man die Gruppe der beiden Eltern festgestellt hat, kann man die Gruppe des Kindes in manchen Fällen bestimmen. Auch ist es möglich, die Gruppe des Vaters zu vermuten, wenn man die Gruppe der Mutter und des Kindes erforscht hat, oder die Gruppe der Mutter zu vermuten, wenn man die Gruppe des Vaters und des Kindes weiß.

V. Man kann die Gruppenspezifität in ziemlich frischem Blutfleckextrakt nachweisen und diese Tatsache für die forensische Beurteilung verwerten.

VI. Durch den Komplementbindungsversuch und die Präcipitinreaktion kann man nicht den Unterschied der 4 Gruppen im menschlichen Blute wahrnehmen.

Ich möchte noch zum Schluß die angenehme Pflicht erfüllen, Herrn Prof. Dr. *K. Shiga*, Direktor der Medizinischen Hochschule zu Keijo, meinen aufrichtigsten Dank für seine Güte auszusprechen. Außerdem

stellten mir die Herren Prof. Dr. *S. Uemura* und Prof. Dr. *S. Watanabe* umfangreiches Material zur Verfügung, wofür ich ihnen verbindlichst danke, ebenso Herrn *Hakurinsai*, meinem Assistenten, für seine Mitarbeit.

## Literatur.

[1]) *Landsteiner,* Über Agglutinationserscheinungen des normalen menschlichen Blutes. Wien. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 46. — [2]) *Landsteiner* und *Leimer,* Über Isolysine und Isoagglutinine im Menschenblute. Zentralbl. f. Bakteriol. **38.** — [3]) *Moss,* Studies on isoagglutinins and isohaemolysins. Bull. John Hopkins Hosp. **21.** 1910. — [4]) *v. Dungern* und *Hirschfeld,* Über gruppenspezifische Strukturen; Über Vererbung gruppenspezifischer Strukturen des menschlichen Blutes usw. Zeitschr. f. Immunforsch. 1909, 1910, 1911. — [5]) *Moffit, Llugh* und *Schepard,* Blood type classification with a slight modification of technic. Journ. of the Amer. med. assoc. **73.** 1919. — [6]) *Vincent,* A rapid macroscopic agglutination test for blood groups. Journ. of the Amer. med. assoc. **70.** 1918. — [7]) *Sanford, Rochester* und *Mium,* A modification of the Moss method of determing isoagglutination groups. Journ. of the Amer. med. assoc. **70.** 1918. — [8]) *Fischbein,* Isoagglutinin in man and lower animals. Ref. Zeitschr. f. Biochem. **15,** Nr. 1. 1910. — [9]) *Happ,* Appearance of isoagglutinins in infants and children. Journ. of exp. med. **31.** 1920. — [10]) *Schenk,* Untersuchungen über das biologische Verhalten des mütterlichen und kindlichen Blutes. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkologie 1904. — [11]) *Graff* und *Zubryzycki,* Arch. f. Gynäkol. **95.** 1912. — [12]) *Martin,* Isoagglutination beim Menschen. Zentralbl. f. Bakteriol. **39.** — [13]) *Langer,* Über Isoagglutination beim Menschen mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters. Zeitschr. f. Heilk. 1903. — [14]) *Halban* und *Landsteiner,* Über Unterschiede des fötalen und mütterlichen Blutserums usw. Münch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 12. — [15]) *v. Descastello* und *Sturli,* Münch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 26. — [16]) *L.* und *H. Hirschfeld,* Serological difference between the blood of different races. Lancet Oktober 1919. — [17]) *Verzar, Fritz,* Neue Untersuchungen über Isohämagglutinine. Berl. klin. Wochenschr. Mai 1922. — [18]) *Cabrela* und *Wade,* Isoagglutination group percentages of filipino bloods. Journ. of the Amer. med. assoc. **77,** Nr. 20. 1921. — [19]) *Matsubara,* Über Isohämolytische und Isoagglutinationserscheinung. Nippon Gekagakkai Zasshi **24,** Nr. 8. — [20]) *Torii,* Unterscheidungsmethode des menschlichen und tierischen Blutes. Kokkaigakukai Zasshi **421,** 1922. — [21]) *Ottenberg,* Medicolegal application of human blood grouping. Journ. of the Amer. med. assoc. **77.** 1922. — [22]) *Ottenberg, Reuben* und *Friedmann,* Studies in isoagglutination, the occurence of grouped isoagglutination in the lower animals. Journ. of exper. med. **13.** 1911. — [23]) *Grafe* und *Graham,* Untersuchungen über Isolyse. Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 2258. — [24]) *Eisenberg* und *Philip,* Über Isoagglutinine und Isolysine im menschlichen Serum. Wien. klin. Wochenschr. Nr. 12. — [25]) *Schulz,* Über Isohämolyse und Haemagglutinine beim Kaninchen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **84.** — [26]) *Baechi,* Über die individuelle Diagnose des Menschenblutes. Ref. Zeitschr. f. Medizinalbeamte, 1911, Nr. 8. — [27]) *Lattes,* Über die praktische Anwendung der Agglutinationsprobe für die spezifische und individuelle Diagnose des menschlichen Blutes. Ref. Zeitschr. f. Medizinalbeamte. 1913, Nr. 24. — [28]) *Halmen,* Der Einfluß des Trocknens auf natürliche Hämolysine und Hämagglutinine im menschlichen Serum. Berichte über die Ges. Physiol. u. exper. Pharmakol. **4.** 1917. — [11]) *Ottenberg,* Hereditary blood qualities of Immunology. Journ. of the Amer. med. assoc., 1921.

# Besprechungen.

**Hermann Zondek.** Die Krankheiten der endokrinen Drüsen, ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Julius Springer, Berlin 1923. Mit 173 Abbildungen. 16 Goldmark; gebunden 17.50 Goldmark. 3.85 Dollar; gebunden 4.20 Dollar.

Als Lehrbuch für Studierende und Ärzte bezeichnet *Zondek* sein Werk und trägt dem Rechnung, indem er auf Vollständigkeit der Literatur (die ja bei *Biedl* zusammengestellt ist) der anatomischen und physiologischen Daten verzichtet und nur davon das Wesentliche gibt, dafür die klinischen Symptomenkomplexe eingehend schildert und ihren Zusammenhang mit den physiologischen Ergebnissen darstellt. Äußerst klare, sachliche, kritische Erwägungen erläutern den gegenwärtigen Stand dieser Beziehungen. Hervorzuheben sind besonders die Ausführungen über die Erkrankungen des Generationsapparates, die Fettsucht, die pluryglanduläre Insuffizienz. Darüber hinaus bringt das Buch sehr viel Eigenes, bisher nicht Veröffentlichtes, sowohl an klinischen Beobachtungen, wie an exakten Messungen, besonders des Gaswechsels (zum Teil gemeinsam mit *A. Loewy*). Dadurch wird das Buch auch dem Forscher unentbehrlich und es ist zu hoffen, daß die Befunde, obschon sie in einem Buch und nicht als Zeitschriftartikel mitgeteilt sind, nicht aus der Literatur verschwinden. *His.*

**Robert Tigerstedt.** Die Physiologie des Kreislaufs. II. Auflage. IV. Bd. Walter de Gruyter & Co., Berlin-Leipzig 1923.

Mit diesem Bande hat *Tigerstedt*, kurz vor seinem Tode, die zweite Auflage seines Lebenswerkes zum Abschluß gebracht. Er umfaßt den kleinen Kreislauf und die respiratorischen Druckschwankungen im großen Kreislauf, die Einwirkung der inneren Sekrete auf den Blutstrom, die Innervation der Gefäße, die Blutverteilung im Körper. Wie schon der erste Band der zweiten Auflage erwies, hat *T.* den Gegenstand von den älteren Arbeiten, die ja für ihn alle noch lebendig waren, bis in die neueste Literatur hinein verfolgt, mit der Erfahrung eines reichen, exakter Arbeit gewidmeten Lebens kritisch gesichtet, durch Eigenes vielfach bereichert und so ein Werk geschaffen, das auf Jahre hinaus der Führer eines jeden sein wird, der sich theoretisch oder praktisch mit Kreislaufforschungen befassen will. Das schönste Vermächtnis, das er uns hinterlassen konnte. — Ein ausführliches Personen- und Sachregister erleichtert das Zurechtfinden. *His.*

**Fr. Kraus.** Insuffizienz des Kreislaufapparats. Mit Beiträgen von Dr. *Walter Arnoldi*, Privatdozent Dr. *E. Blumenfeldt*, Dr. *Kurt Henius*, Prof. *R. Ohm*, Prof. *Ernst Weber*. Teil I. Sogenannte konstitutionelle Zirkulationsstörungen (Störungen des Flüssigkeitstransports, Stoff- und Energietransports, Pathologie des Gewebsdrucks).

*Kraus-Brugsch.* Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Bd. IV.

Das Buch zerfällt in zwei scharf getrennte Abschnitte. Im ersten entwickelt *Kraus* seine Ansichten über den Kreislauf, seine Aufgaben und Störungen; im zweiten wird unter eingehender Beschreibung der Technik die Untersuchungsmethodik be-

sprochen und es werden ihre Ergebnisse diskutiert: hier hat *E. Weber* die Volumenschwankungen der Körperteile, *R. Ohm* die Methode der Venenpulsbestimmung, die Herzschockregistrierung, *Arnoldi* die Messungen des Blutdrucks in den Venen, *Blumenfeld* das Saitengalvanometer nach *Einthoven*, *Ohm* den Elektrokardiographen von Siemens und Halske besprochen. Den Schluß macht wieder *Kraus* mit Erörterungen über die Deutung des Elektrokardiogrammes, Deformations- und Bestandsströme.

Das Hauptinteresse gehört dem ersten Teil. Er enthält ein Programm von großen Ausmaßen: „Wir trachten die klinische Pathologie aus der Unzuverlässigkeit der Symptomatologie auf die breite und sichere Basis einer biologischen Krankheitslehre zu stellen.“ Da ist nun das Neue und Fruchtbare, daß für *Kraus* der Kreislauf sich nicht erschöpft mit der Blutbewegung im geschlossenen System, sondern daß er den Austausch zwischen Blutgefäßen und Gewebe mitbezieht. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, das Verhalten der Grenzschichten und den „aktiven Eigenbetrieb der Gewebe“ eingehend zu besprechen. Dies wird unter genauestem Eingehen auf die physikalische Chemie durchgeführt: manche Kapitel sind allein diesem Gebiet gewidmet. Des weiteren strebt *Kraus* von der lokalistischen Betrachtung zu einer allgemeineren: der Kreislauf wird in seinem Wechselverhältnis zum Gesamtorganismus, zur „Person“ erörtert, die in der „klinischen Syzygiologie“ und in dem Beitrag zu *V. Schernings* Handbuch ausgesprochenen Gedanken werden weiter entwickelt. Dabei muß auf Elektrolytwirkung, vegetatives System, auf Reaktionsweise und „Tiefenperson“ eingegangen werden; der Begriff der Kompensation wird in diesem Zusammenhang von neuer Seite beleuchtet.

Das ist nun eine Arbeit von weiter Konzeption, und es tut ihr keinen Abbruch, daß *Kraus* halb hoffnungsvoll, halb resigniert sagt: „eine praktische Bedeutung kann die Abhandlung natürlich nur insoweit (haben) erlangen, als es gelingt, Elektrolytresistenz, Gewebedruck und Turgiditätsschwankung zu diagnostischen und therapeutischen Gegenständen zu machen. Nur in diesem Falle getraue ich mich, Fachärzten wie Praktikern eine so radikale Umstellung ihrer bisherigen Anschauungen zuzumuten.“

Eher möchte man auf die Diskrepanz hinweisen, die aus der gleichen Wertung der Grundflächenvorgänge und aus der „Person“ herausspringt. Gewiß sind die Vorgänge an der Grundfläche für das Leben wichtig: sie sind aber nicht das Leben, sondern Mechanismen, deren sich das Leben zu seiner Aufrechterhaltung bedient, und als solche den übrigen physikalischen und chemischen Vorgängen gleichwertig: gleichwertig, aber nicht überlegen; hat aber eine frühere Zeit diese letzteren zu hoch bewertet für das Verständnis des „Lebens“, so müssen auch erstere auf das ihnen gebührende Maß beschränkt werden, und es scheint bedenklich, den Begriff der Person zu eng mit derartig materiellen Vorgängen zu verknüpfen.

Das Buch ist nicht leicht gehalten, man kann es nicht lesen, man muß es studieren. Dann bietet es freilich auf jeder Seite Anregung die Fülle. Aber der Verf. erstickt allzu oft seine eigene Meinung in der Menge des von allen Seiten zusammengetragenen Beweismaterials; es muß schon selbst Kenner sein, wer sich darin zurecht finden will. Man müßte wünschen, daß ein genialer Schüler das Werk seines Meisters in leichter faßliche Form umprägen möchte: dann könnte es leichter die Früchte tragen, deren Blüte und Keime so reich angelegt sind. *His.*

**Hochhaus.** Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße. Bearbeitet und herausgegeben von Dr. *G. Liebermeister*. Verlag Julius Springer. Berlin 1922. 8 Goldmark; gebunden 10 Goldmark. 1.95 Dollar; gebunden 2.40 Dollar.

Bei seinem Tode hinterließ *Hochhaus* das Manuskript zu einem Lehrbuch der Herz- und Gefäßkrankheiten. *Liebermeister* hat es übernommen, an Hand dieses

Manuskripts das Buch auf den gegenwärtigen Stand zu bringen und hat ein knappes Lehrbuch für Studierende und Ärzte geschaffen, in dem Untersuchungsmethoden, Krankheiten des Herzens und ihre Behandlung knapp und übersichtlich zusammengestellt sind. Mit Abbildungen wurde etwas sparsam verfahren, wie es die heutige Zeit erfordert, indessen fehlt doch nichts Wesentliches. Die Darstellung ist durchaus lesbar und die Therapie besonders nett und übersichtlich behandelt. Wo die Mittel zur Anschaffung eines größeren Werkes nicht ausreichen, sei dieses kleinere Buch bestens empfohlen. *His.*

**Petersen, William F.** Proteintherapie und unspezifische Leistungssteigerung. Übersetzt von *Luise Böhme.* Mit einer Einführung und Ergänzungen von Prof. Dr. med. *Wolfgang Weichardt.* Verlag von Julius Springer, Berlin 1923. 10 Goldmark; gebunden 12.50 Goldmark. 2.40 Dollar; gebunden 3 Dollar.

Von dem nützlichen Werk *W. Petersens* ist nun eine deutsche Übersetzung erschienen. Indem *Petersen* sich die Mühe genommen hat, die genannte weitläufige Literatur über Reizkörperwirkungen zusammenzustellen und in ihren wesentlichen Zügen darzustellen, hat er für jeden, der sich mit dem Gebiete befassen will, eine sehr dankenswerte Vorarbeit geleistet. *Weichardt* hat das Buch eingeführt und einzelne Kapitel, z. B. über die Aktivierung durch die im Körper entstehenden Spaltprodukte hinzugefügt. Die Übersetzung ist gut lesbar. So sei das Buch den Forschern bestens empfohlen. *His.*

**Landois.** Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 18. Auflage. Bearbeitet von Dr. *R. Rosemann.* Verlag Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien 1923.

Von dem bekannten *Landois*schen Lehrbuch der Physiologie, bearbeitet von *Rosemann*, ist die 18. Auflage erschienen. Wie die früheren bringt sie die klassische Physiologie, aufgebaut auf dem Bau der Teile und mit vorwiegender Berücksichtigung der mechanischen und chemischen Tatsachen. Die neueren, namentlich die kolloidchemischen Anschauungen sind darin noch wenig vertreten. Für die heranwachsende Generation von Ärzten wäre doch wohl zu wünschen, daß die modernen Methoden mehr in den Vordergrund gestellt würden, wenigstens so weit, als sie zu bereits gesichertem Bestand des Wissens gerechnet werden dürfen.

# Autorenverzeichnis.

Albacht siehe unter Arneth und Albacht. S. 337.

Arneth und Albacht. Über das qualitative Verhalten sämtlicher weißer Blutzellenarten (nach Arneth) bei der Pneumonie. S. 337.

Bansi, H. W. siehe unter Schilling, Victor, und H. W. Bansi. S. 248.

Bernhardt, Hermann. Zur Frage der spezifisch-dynamischen Wirkung der Nahrungszufuhr bei endokrinen Erkrankungen. S. 149.

— H. siehe unter Jungmann, Paul, und H. Bernhardt. S. 84.

Bloch, Br. Ekzem und Diathese. S. 2.

Falta, W. Über neuere diätetische Verfahren beim Diabetes mellitus. S. 39.

Fischler, Franz, und Theodor Paul. Zur Chemie und Therapeutik der medizinischen Eisenpräparate. S. 447.

Frik, Karl, und Rudolf Krüger. Gilt das Arndt-Schulzsche Gesetz für Röntgenstrahlen? S. 264.

Gigon, A., siehe unter Staehelin, R. und A. Gigon. S. 52.

Grassheim, K. Ergebnisse und Probleme der Zellatmungsforschung in ihrer Beziehung zur Medizin. S. 154.

Groedel, Fr., und Georg Hubert. Der Einfluß der kardialen und innersekretorischen Komponente beim Ausfall des Wasserversuchs. S. 486.

Gudzent, F. Das Harnsäureproblem in der Medizin. S. 20.

Hagenbach, E., siehe unter Staehelin, R., E. Hagenbach und F. Nager. S. 63.

Hauck, G., siehe unter Kuczynski, Max H., und G. Hauck. S. 102.

Hubert, Georg, siehe unter Groedel, Fr., und Georg Hubert. S. 486.

Jungmann, Paul, und H. Bernhardt. Experimentelle Untersuchungen über die Abhängigkeit der Osmoregulation vom Nervensystem. S. 84.

Keeser, E. Adsorption und Arzneimittelverteilung im Organismus. S. 186.

Kirihara, Shinichi. Über die Isohämagglutination beim menschlichen Blute. S. 522.

Kohler, R., und G. von der Weth. Die Wirkung der cervicalen Sympathektomie auf die Angina pectoris und die Ausfallserscheinungen nach diesem operativen Eingriff. S. 205.

Kollert, Viktor, und Wilhelm Starlinger. Albuminurie und Bluteiweißbild. S. 426.

Kraffczyk, Karl. Über cholesterinhaltige Pleuraexsudate. S. 391.

Krüger, Rudolf, siehe unter Frik, Karl, und Rudolf Krüger. S. 264.

Külbs, F. Zur Symptomatologie des Tabakabusus. S. 258.

Kuczynski, Max H., und G. Hauck. Zur Pathogenese des Lymphogranuloms. S. 102.

Levy, Margarete. Über die Bedeutung einiger durch ultraviolettes Licht erzeugter histologischer Veränderungen für die Therapie innerer Krankheiten. S. 407.

Loewy, A., und G. Michel. Ein einfaches gasanalytisches Verfahren zur Bestimmung der venösen Blutkohlensäurespannung beim Menschen. S. 15.

Lueg, Werner. Ein Beitrag zur experimentellen Veränderung des Tachogramms. S. 176.

Maase, C. Über das Auftreten von Skatolfarbstoffen im Harn bei akuter Hämatoporphyrie. S. 270.

Mendel, Ernst. Die Blutharnsäure als Indikator für die Prüfung der Nierenfunktion. S. 400.

Michel, G., siehe unter Loewy, A., und G. Michel. S. 15.

Moos, Erwin. Die Lösung spastischer Zustände unter Einwirkung der Psychotherapie. S. 371.

Mosonyi, Johann. Chemische und physikalisch-chemische Veränderungen im Blute bei experimentellen Nephritiden. S. 500.

Nager, F., siehe unter Staehelin, R., E. Hagenbach und F. Nager. S. 63.

Noeggerath, C. Über die akute infantile Nephropathie. S. 295.

Paul, Theodor, siehe unter Fischler, Franz, und Theodor Paul. S 447.

Petow, H., siehe unter Zondek, H., H. Petow und W. Siebert. S. 129.

Reiter, T. siehe unter Zondek, H., und T. Reiter. S. 139.

Rosenblath. Ein unter Symptomen schwerster Ruhr verlaufender Fall von Fleischvergiftung. S. 442.

Salomon, Alfred. Über die Senkungsreaktion der roten Blutkörperchen und ihre Beziehung zu den Globulinen des Blutes. S. 329.

Salle, V. Zur Epidemiologie und Klinik der Ruhr. S. 195.

Schilling, Viktor. Das Hämogramm in der Poliklinik. S. 232.

Schilling, Victor, und H. W. Bansi. Das Verhalten der Exsudatmonocyten zur Oxydasereaktion, ein weiterer Beitrag zur Monocytenfrage. S. 248.

Schober, P. Die beiden klinischen Grundformen des primärchronischen Gelenkrheumatismus. S. 416.

Siebert, W., siehe unter Zondek, H., H. Petow und W. Siebert. S. 129.

Simons, A. Hemiatrophia adiposa der Zunge durch Entwicklungsstörung des Hypoglossuskerns. S. 286.

Staehelin, R., und A. Gigon. Über den Gaswechsel bei Zwergwuchs, verglichen mit dem von Kindern ähnlicher Größe und ähnlichen Gewichtes. S. 52.

— R., E. Hagenbach und F. Nager. Gaswechselversuche an einem strumektomierten Knaben. S. 63.

Starlinger, Wilhelm, siehe unter Kollert, Viktor, und Wilhelm Starlinger. S. 426.

Stukowski, J. Einwirkung der subcutanen, cutanen und percutanen Tuberkulinapplikation auf die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. S. 506.

Weth, G. von der, siehe unter Kohler, R., und G. von der Weth. S. 205.

Worms, Werner. Die „originäre“ geschlechtlich übertragbare Kaninchensyphilis und die „experimentelle“ (anthropogene) Kaninchensyphilis. S. 313.

Zondek, H., H. Petow und W. Siebert. Die Bedeutung der Calciumbestimmung im Blute für die Diagnose der Niereninsuffizienz. S. 129.

— H. und T. Reiter. Über das Wesen der Hormonwirkung. S. 139.

# ZEITSCHRIFT
## FÜR
# KLINISCHE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN VON


W. HIS, BERLIN — F. KRAUS, BERLIN — A. GOLDSCHEIDER, BERLIN — G. KLEMPERER, BERLIN

B. NAUNYN, BADEN-BADEN — A. VON STRÜMPELL, LEIPZIG — A. SCHITTENHELM, KIEL — R. STÆHELIN, BASEL

C. VON NOORDEN, FRANKFURT A. M. — N. ORTNER, WIEN

REDIGIERT VON

W. HIS



NEUNUNDNEUNZIGSTER BAND

VIERTES BIS SECHSTES HEFT

MIT 20 ABBILDUNGEN IM TEXT

(AUSGEGEBEN AM 20. MÄRZ 1924)






BERLIN

VERLAG VON JULIUS SPRINGER

1924

Die **„Zeitschrift für klinische Medizin“**
erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials in zwanglosen, einzeln berechneten Heften, von denen sechs einen Band von etwa 30 Bogen Umfang bilden.

An Sonderdrucken werden den Herren Mitarbeitern von jeder Arbeit im Umfange von nicht mehr als 24 Druckseiten bis 100 Exemplare, von größeren Arbeiten bis zu 60 Exemplare kostenlos geliefert. Doch bittet die Verlagsbuchhandlung, nur die zur tatsächlichen Verwendung benötigten Exemplare zu bestellen. Über die Freiexemplarzahl hinaus bestellte Exemplare werden berechnet. Die Herren Mitarbeiter werden jedoch in ihrem eigenen Interesse dringend gebeten, die Kosten vorher vom Verlage zu erfragen, um spätere unliebsame Überraschungen zu vermeiden.

Manuskriptsendungen werden erbeten an

*Herrn Geheimrat Professor Dr. W. His,*
*Berlin NW 6, I. Medizinische Klinik der Charité, Schumannstr. 20/21.*

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer.

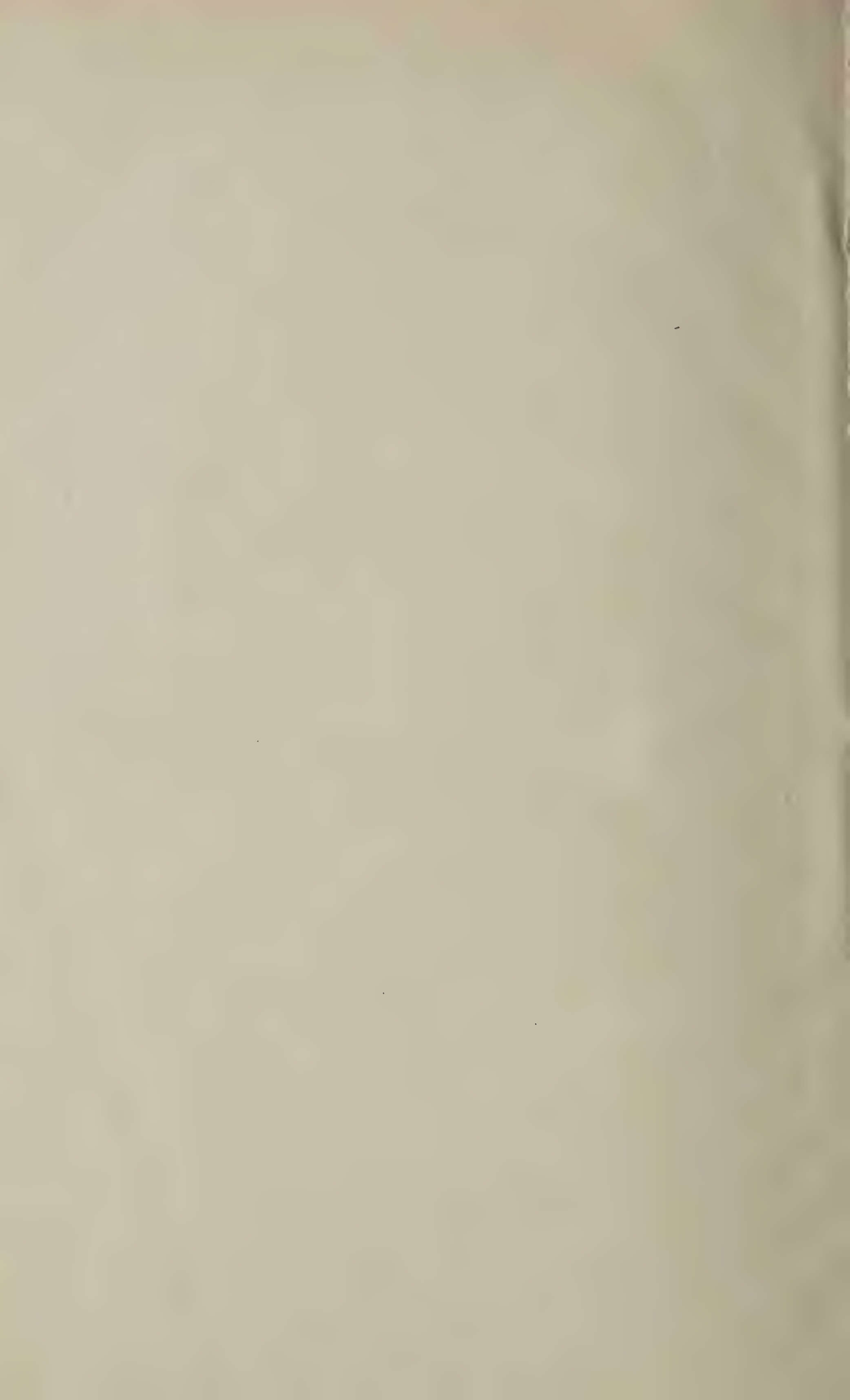
99. Band. **Inhaltsverzeichnis.** 4./6. Heft.

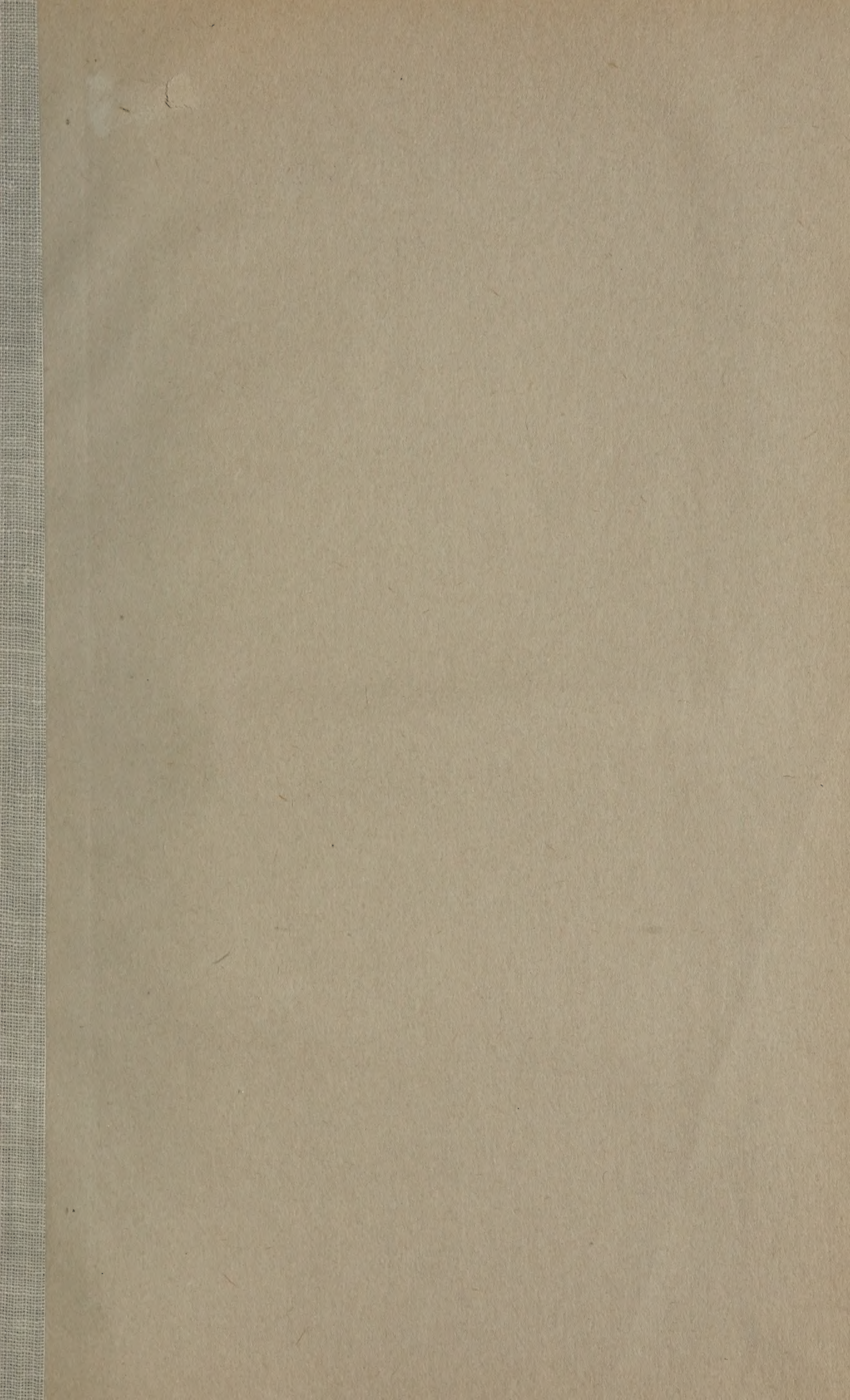
Seite

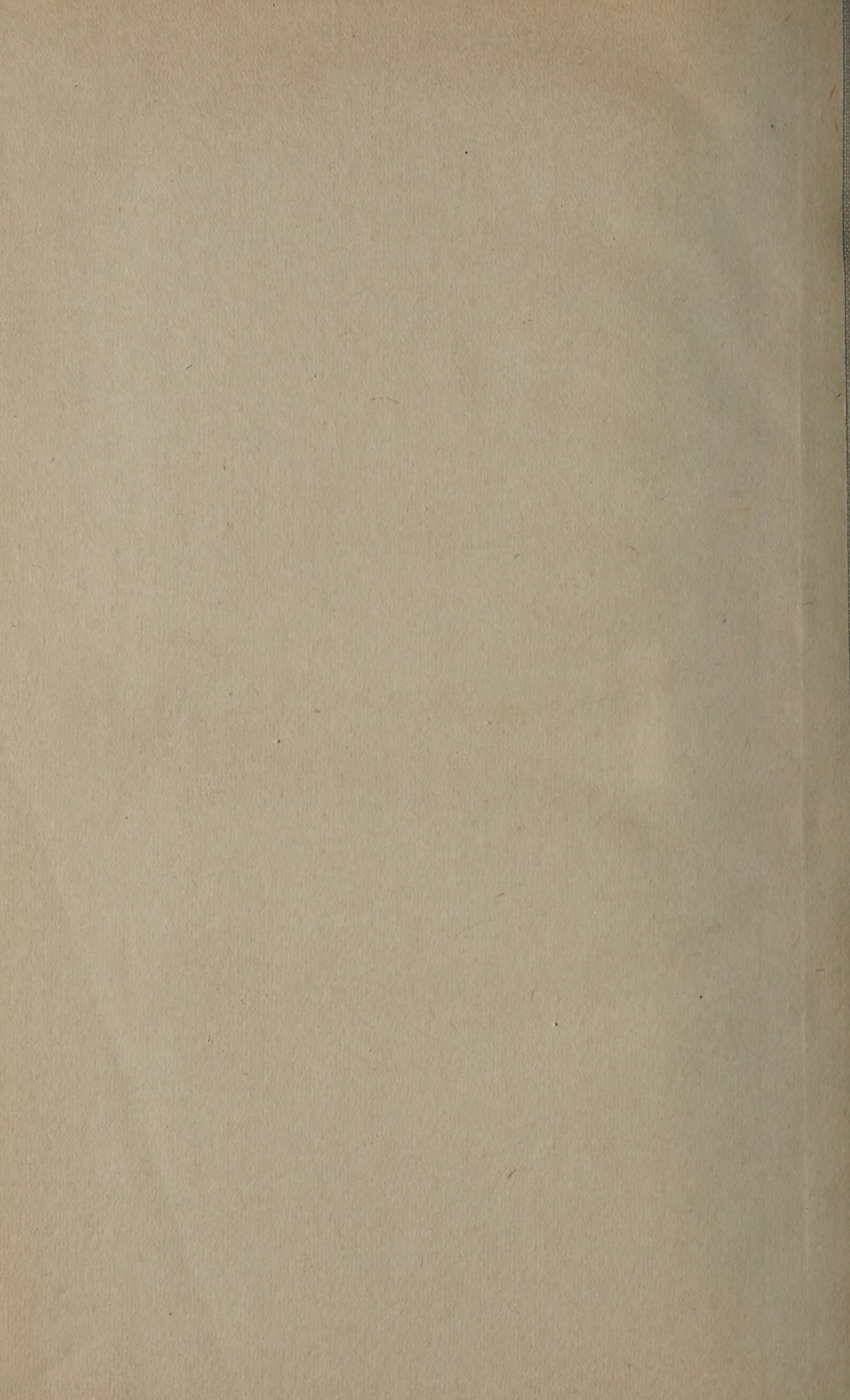
**Salomon, Alfred.** Über die Senkungsreaktion der roten Blutkörperchen und ihre Beziehung zu den Globulinen des Blutes. (Mit 1 Textabbildung) . . . . . . 329
**Arneth** und **Albacht.** Über das qualitative Verhalten sämtlicher weißer Blutzellenarten (nach Arneth) bei der Pneumonie . . . . . . . . . . . . . . . 337
**Moos, Erwin.** Die Lösung spastischer Zustände unter Einwirkung der Psychotherapie . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 371
**Kraffczyk, Karl.** Über cholesterinhaltige Pleuraexsudate . . . . . . . . . . 391
**Mendel, Ernst.** Die Blutharnsäure als Indicator für die Prüfung der Nierenfunktion 400
**Levy, Margarete.** Über die Bedeutung einiger durch ultraviolettes Licht erzeugter histologischer Veränderungen für die Therapie innerer Krankheiten. (Mit 2 Textabbildungen) . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 407
**Schober, P.** Die beiden klinischen Grundformen des primärchronischen Gelenkrheumatismus . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 416
**Kollert, Viktor,** und **Wilhelm Starlinger.** Albuminurie und Bluteiweißbild . . . 426
**Rosenblath.** Ein unter Symptomen schwerster Ruhr verlaufender Fall von Fleischvergiftung . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 442
**Fischler, Franz,** und **Theodor Paul.** Zur Chemie und Therapeutik der medizinischen Eisenpräparate . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 447
**Groedel, Fr.,** und **Georg Hubert.** Der Einfluß der kardialen und innersekretorischen Komponente beim Ausfall des Wasserversuchs. (Mit 14 Kurven im Text) . . 486
**Mosonyi, Johann.** Chemische und physikalisch-chemische Veränderungen im Blute bei experimentellen Nephritiden. (Mit 3 Textabbildungen) . . . . . . . . . 500
**Stukowski, J.** Einwirkung der subcutanen, cutanen und percutanen Tuberkulinapplikation auf die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit . . . . . . . . . 506
**Kirihara, Shinichi.** Über die Isohämagglutination beim menschlichen Blute . . . 522
Besprechungen . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 546
Autorenverzeichnis . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 549

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig












UNIVERSITY OF ILLINOIS-URBANA
3 0112 082418234